DOPPELBLINDSTUDIE EINER MITTLEREN GEGEN EINE HOHE DOSIERUNG VON BENPERIDOL BEI DER BEHANDLUNG SCHIZOPHRENER SYNDROME

Regina Klenner

1981

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546818_0013

Aus der Psychiatrischen Klinik der
Universität München
Direktor: Prof. Dr. H. Hippius

DOPPELBLINDSTUDIE EINER MITTLEREN GEGEN EINE HOHE DOSIERUNG VON BENPERIDOL BEI DER BEHANDLUNG SCHIZOPHRENER SYNDROME.

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

Vorgelegt von
Regina Klenner
aus Schwabmünchen

München 1981

Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. H. Hippius
Dekan: Prof. Dr. med. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 08. 10. 1981

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

DISSERTATIONS - UND FOTODRUCK FRANK GmbH
8000 München 2, Gabelsbergerstraße 15, Tel. 2809090

INHALTSVERZEICHNIS

A. Einleitung 4

I. Dosierungsalternativen von Neuroleptika 4

1. Definition der Neuroleptika 4
2. Dosierung 4
3. Standard- und hochdosierte Therapie in der Literatur .. 5

II. Benperidol 7

1. Struktur 7
2. Indikationsgebiet 7
3. Nebenwirkungen 7
4. Dosierung 8

III. Ziel und Problemstellung 9

B. Patienten und Methoden 10

I. Beschreibung der Untersuchung 10

1. Art der Untersuchung 10
2. Auswahl der Patienten 10
   a. Einschlußkriterien 10
   b. Ausschlußkriterien 10
3. Behandlungsschema 11
   a. Behandlungsdauer 11
   b. Dosierung 11
   c. Andere Pharmaka 11
4. Ausgewertete Patienten 12

II. Untersuchungsgang 17

1. Untersuchungsinstrumente 17
2. Symptombewertung 17
3. Sonderuntersuchungen 18

III. Methoden der Datenauswertung 19

1. AMP-Kriterien 19
2. Statistische Testverfahren 20
3. Wahl des Signifikanzniveaus und Testfehler 21

C. Ergebnisse 24

I. Psychopathologie 24

1. Bewertung von Syndromen nach Baumann und Angst 24
   a. Zeitlicher Verlauf 24
   b. Besserung 28
2. Bewertung von Einzelsymptomen 30
   a. Statistisch signifikant gebesserte Symptome 30
   b. Tendenziell gebesserte Symptome 31
   c. Verlauf der am häufigsten aufgetretenen Symptome 32

II. Nebenwirkungen 33

1. Extrapyramidalmotorische Symptomatik (EPMS) 33
   a. Antiparkinsonmedikation 33
   b. Frühdyskinesie 34
   c. Akathisie 36
   d. Parkinsonoid 37
   e. Tremor 39
   f. Neurologischer Status 42
2. Vegetative Nebenwirkungen 42
   a. Vegetative Symptome 44
   b. Gastrointestinale Symptome 46
   c. Statistisch signifikant veränderte Begleitwirkungen 47
3. Veränderung physiologischer Parameter 47
   a. Temperatur 48
   b. Puls 48
   c. Blutdruck 48
   d. Körpergewicht 49
   e. EKG 50
   f. EEG 50
   g. Blutroutine und Urinkontrolle 51

III. Prolaktin- und Benperidolplasmaspiegel 52

1. Prolaktinserumspiegel 52
a. Dosisgruppenvergleich 52
b. Geschlechtsspezifischer Vergleich 54
2. Benperidolplasmaspiegel 54
a. Unvorbehandelte Patienten 55
b. Vorbehandelte Patienten 56

IV. Korrelationen 58

D. Bewertung der Ergebnisse 59

I. Psychopathologie 59

II. Nebenwirkungen 60

III. Biochemie 62

IV. Korrelationen 63

V. Abschließende Bewertung 64

E. Zusammenfassung 65

F. Literaturverzeichnis 67

G. Anhang 81

I. Verzeichnis der Tabellen 81

II. Verzeichnis der Abbildungen 82

III. Lebenslauf 83

A. EINLEITUNG

I. Dosierungsalternativen von Neuroleptika

1. Definition der Neuroleptika

Neuroleptika sind Psychopharmaka, die die Affektivität, die Psychomotorik und Grundbefindlichkeit psychotischer Patienten verändern, ohne gleichzeitig das Bewußtsein herabzusetzen. Sie wirken krankheitsunspezifisch dämpfend auf die Zielsymptome: psychomotorische Erregtheit, aggressives Verhalten, affektive Spannungen, psychotische Trugwahrnehmungen, psychotisches Wahndenken, katatone Verhaltensstörungen und schizophrene Ich-Störungen.

Die Neuroleptika werden strukturchemisch in 4 Hauptgruppen eingeteilt:

- tricyklische Neuroleptika (Phenothiazine und Thioxanthene)
- Butyrophenon-Derivate und strukturverwandte Neuroleptika
- Rauwolfia-Alkaloide und andere Indol-Derivate (die heute kaum noch in der Pharmakotherapie von Psychosen Verwendung finden)
- übrige Neuroleptika (BENKERT/HIPPIUS(12))

Eingeführt wurde der Begriff 'Neuroleptikum' 1955 für Chlorpromazin und wirkungsähnliche Psychopharmaka. Ein Neuroleptikum war charakterisiert durch Wirkung, sowohl auf die psychotische Symptomatik, als auch auf die Extrapyramidalmotorik. In den Rahmen dieser Definition paßten die 1958 entdeckten Butyrophenone und die seit 1954 in der Psychiatrie angewandten Rauwolfia-Alkaloide. Mit der Entdeckung des Clozapins mußte der Begriff 'Neuroleptikum' revidiert werden. Jedes Pharmakon mit dem oben beschriebenen Wirkungsprofil auf die psychotische Symptomatik, unabhängig von extrapyramidalmotorischen Nebenwirkungen, sollte als Neuroleptikum bezeichnet werden.

2. Dosierung

Obwohl die Wirksamkeit der Neuroleptika bei Psychosen, speziell Schizophrenien, seit Jahren weltweit anerkannt ist, herrscht über allgemeine Dosierungsrichtlinien noch keine einheitliche Meinung vor. Seitdem SCHIELE 1959 (90) in einer Studie sehr viel

höhere Dosen, als bis zu diesem Zeitpunkt empfohlen, anwandte, stellte sich bei der Durchsicht der nachfolgenden Literatur heraus, daß es bis heute keine einheitlichen Definitionen für eine Standarddosis, bzw. für eine hohe Dosis gibt. Als Maß für die Höhe der Dosierung eines Neuroleptikums, gelten die von HAASE (49) und DAVIS 1974 (30) im Verhältnis zu Chlorpromazin erarbeiteten Äquivalenzdosen. Im Rahmen dieser Arbeit wird der Begriff 'Standarddosis' als die von den Herstellern jeweils empfohlene Dosierung bei akuter Erkrankung, 'hohe Dosis' deren mehrfaches von vierfach aufwärts und 'niedrige Dosis' als die Erhaltungsdosis über mehrere Monate gebraucht werden.

3. Standard- und hochdosierte Therapie in der Literatur

In den letzten Jahren wurde in der psychopharmakologischen Literatur immer wieder die Frage gestellt, ob hochdosierte Neuroleptikagaben einen günstigeren Verlauf der Psychose und kürzere Klinikaufenthalte für die Patienten bewirken können (DONLON (39)). Es gibt sowohl Arbeiten über offene und Doppelblindstudien an chronischen Patienten, die zeigen, daß die hochdosierte Behandlung erfolgreicher als die Standardtherapie ist (PRIEN et al. (76), ITIL et al. (53), (54), HEINEMANN (51), DE BUCK (32)), als auch Veröffentlichungen, die bei diesen Patienten keinen Unterschied zwischen den Dosierungen finden konnten (PRIEN et al. (77), CLARK et al. (25), MC CLELLAND et al. (65)). In den meisten Studien wurden unter der hochdosierten Therapie mehr Nebenwirkungen, sowohl extrapyramidale wie auch andere, als unter Standarddosierungen gesehen (PRIEN et al. (78), BISHOP (15), MENDELSON (69), SCHIELE (89), PRIEN (77), BROTMAN (19), DE BUCK (32), QUITKIN (81)). Studien, die verschiedene Dosierungen desselben Neuroleptikums in einer Doppelblindstudie bei akuten Psychosen vergleichen, konnten bisher keinen Unterschied in der antipsychotischen Wirksamkeit der verglichenen Dosen nachweisen (ERICKSON (40), WIJSENBECK et al. (103), ANDERSON (2)). In diesen Studien wurden allerdings auch keine Unterschiede in der Häufigkeit der Nebenwirkungen nachgewiesen.

Andererseits gibt es eine Reihe von offenen Studien, die bei akuten Schizophrenien und akuten Erregungszuständen psychotischer Patienten mit hochdosierter Neurolptikatherapie eine deutliche Besserung nachweisen (OLLENDORFF (73) mit CPZ, BASTIE (10) mit Haloperidol, OLDHAM (72) mit Haloperidol, RIFKIN (81) mit Fluphenazin, SHOPSIN und KLINE (93) mit Haloperidol, SANGIOVANNI (87) mit Haloperidol, QUITKIN (81) mit Fluphenazin). Allerdings wurden hier auch verstärkt Nebenwirkungen beobachtet.

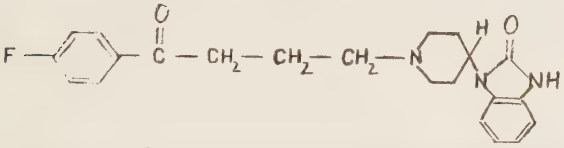
Zur Entscheidung der Frage, ob bei erstmalig akuter oder exazerbierter schizophrener Erkrankung eine hohe oder eine Standard-

dosierung erfolgreicher ist, liegen noch keine ausreichenden Erkenntnisse vor, wenn auch die bisherigen Ergebnisse (WIJSENBEEK (104 ANDERSON (2), ERIKSEN (40)) am ehesten dafür sprechen, daß hohe Dosierungen therapeutisch nicht günstiger sind. Um die Wirkungen einer hochdosierten Therapie zu prüfen eignen sich am ehesten Neuroleptika, denen eine hohe antipsychotische Wirksamkeit zugeschrieben wird.

II. Benperidol

1. Struktur

Zu den stärksten zur Zeit im Handel befindlichen Neuroleptika (BENKERT,HIPPIUS (12)) gehört Benperidol (Handelsname: Glianimon, hergestellt von den Troponwerken). Es gehört zu den Butyrophenon-derivaten. Seine Formel lautet:



4'Fluor-4-[4-(2-oxo-2,3-dihydro-1-benzimidazolyl-)-piperidyl]-butyrophenon.

2. Indikation

Das Indikationsgebiet sind alle Verlaufstypen schizophrener Psychosen, vor allem akute paranoid-halluzinatorische Formen, aber auch katatone und hebephrene Krankheitsbilder (FLÜGEL und PFEIFFER (42)), bei denen eine hohe antipsychotische und eine nur geringe sedierende Wirkung erwünscht ist. Die Angaben über die Indikationen sind in der Literatur nicht einheitlich. SCHWARZ (93) fand gute Wirksamkeit bei paranoid-halluzinatorischen, hypomanisch-enthemmten, maniform-erregten und dysphorisch-gereizten Krankheits-bildern. BAER (7) hatte gute Ergebnisse bei den polymorphen Psychosen nach PETRILOWITSCH (74), bei denen eine starke affektive Beteiligung bei ungegliederter fluktuierender Symptomatik vorliegt.

3. Nebenwirkungen

An Nebenwirkungen sind vor allem ausgeprägt extrapyramidalmotorische Symptome bekannt, die sich aber nach HAMOUZ und SIEBERNS (50) gut mit Antiparkinsonmitteln beherrschen lassen. Vegetative Begleitwirkungen sind nicht so ausgeprägt. Hypotonien können auftreten (BENKERT, HIPPIUS (12)).

4. Dosierung

Benperidol ist nach der Einteilung der Äquivalenzdosen nach HAASE (49) und DAVIS (30) über 400 mal stärker als Chlorpromazin und wird in einer durchschnittlichen therapeutischen Tagesdosis von 3 bis 9 mg verwendet. Aufgrund klinischer Erfahrungen in der Universitäts-Nervenklinik München und früherer Arbeiten von FLÜGEL FLÜGEL und PFEIFFER (42) wurde eine Gabe von 3 mg als mittlere und eine von 12 mg als hohe Dosierung für die vorliegende Studie gewählt.

III. Ziel und Problemstellung

Über die Auswirkungen einer hochdosierten Neuroleptikatherapie auf die Psychopathologie, sowie deren Nebenwirkungen, insbesondere auf die Extrapyramidalsymptomatik, waren bisher in offenen und kontrollierten Studien noch keine einheitlichen Ergebnisse gefunden worden.

Ausgehend von der in der Literatur immer wieder gestellten Frage, ob hochdosierte Neuroleptikagaben ein schnelleres Abklingen der Psychose und damit kürzere Klinikaufenthalte bewirken können, war das Ziel dieser Arbeit in einer Doppelblindstudie eine mittlere gegen eine hohe Dosierung von Benperidol bei akut schizophren Erkrankten zu vergleichen.

Es sollten bei beiden Dosisgruppen verglichen werden:

- zeitlicher Verlauf und Besserung der Psychopathologie
- das Auftreten von Nebenwirkungen, unter besonderer Berücksichtigung der Extrapyramidalsymptomatik, aber auch vegetative und physiologische Veränderungen
- die Höhe des Prolaktinplasmaspiegels
- die Höhe des Benperidolplasmaspiegels.

Außerdem sollten die Wechselwirkungen der untersuchten Parameter untereinander überprüft werden.

B. PATIENTEN UND METHODEN

I. Beschreibung der Untersuchung

1. Art der Untersuchung

Eine mittlere Dosierung Benperidol wurde gegenüber einer hohen Dosierung in einer Doppelblindstudie verglichen, d.h., weder die Patienten, noch die beurteilenden Ärzte waren über die Höhe der Dosis informiert. Die Patienten wurden nach ihrer Aufnahme in die Klinik zufällig einer der beiden Behandlungsgruppen zugeteilt.

2. Auswahl der Patienten

In die Studie wurden 32 Patienten, davon 18 Frauen und 14 Männer aufgenommen. Der jüngste Patient war 20, die älteste Patientin war 61 Jahre alt. Das Durchschnittsalter betrug 32 Jahre.

a. Einschlußkriterien

Bedingung für die Behandlung mit Benperidol war das Auftreten eines akuten paranoid halluzinatorischen Syndroms, dessen Symptomatologie eine stationäre Behandlung notwendig machte und eine neuroleptische Therapie erforderte. Voraussetzung war das informierte Einverständnis des Patienten.

b. Auschlußkriterien

Nicht in die Studie aufgenommen wurden Patienten mit
- schweren körperlichen Erkrankungen
- chronischem Alkoholismus, oder Sucht, sowie Delir
- Medikamentenallergie
- Sprachschwierigkeiten.

3. Behandlungsschema

a. Behandlungsdauer

Die Behandlungsdauer war auf mindestens 20 Tage festgesetzt.

b. Dosierung

Gruppe I erhielt Benperidol in Höhe von 3 mg, Gruppe II 12 mg täglich. An den ersten beiden Tagen wurde die Dosis in zwei gleichen Teilen, morgens und abends, an den folgenden Tagen die Gesamtdosis abends um 21 Uhr gegeben. Falls notwendig, war eine Änderung durch den behandelnden Arzt möglich.

c. Andere Pharmaka

Andere Psychopharmaka waren nicht erlaubt. Bei Frühdyskinesien konnte Biperiden (Handelsname: Akineton) 1 Ampulle i.v. (entsprechend 5 mg) verabreicht werden.
Ebenso konnte der behandelnde Arzt bei Auftreten eines starken Parkinsonoids Akineton ret. (entsprechend 4 mg) verordnen.

4. Ausgewertete Patienten

Bei den 32 ausgewählten Patienten wurden folgende Diagnosen, klassifiziert nach ICD (International Classification of Desease), gestellt:

Tabelle 1: Diagnosen der untersuchten Patienten

Diagnose (ICD)	Zahl der Patienten gesamt	männlich	weiblich
295,1	1	1	–
295,2	5	4	1
295,3	20	8	12
295,4	1	–	1
295,7	4	1	3
300,1	1	–	1

Die Bedeutung der hier gestellten Diagnose ist aus Tabelle 2 ersichtlich:

Tabelle 2: Bedeutung der verwendeten ICD-Diagnosen

Diagnose (ICD)	Bedeutung
295,1	Hebephrenie
295,2	katatone Schizophrenie
295,3	paranoid-halluzinatorische Schizophrenie
295,4	akute psychotische Episode
295,7	schizoaffektive Psychose
300,1	akuter psychischer Ausnahmezustand bei hysterischer Neurose

17 Patienten wurden zufällig der 12 mg-Gruppe, 15 der 3 mg-Gruppe zugeteilt. Insgesamt konnten 13 Patienten aus folgenden Gründen bei der Auswertung nicht berücksichtigt werden:

(a) 7 Patienten wurden vorzeitig aus der Studie entlassen (vgl. auch Tabelle 3):
- 1 Patient wegen Verschlimmerung eines stuporösen Zustandes
- 2 Patienten wegen Akathisie
- 2 Patienten wegen Frühdyskinesien, die bei einem eine sehr hohe Antiparkinsonmedikation (24 mg Biperiden täglich) erforderte
- 1 Patient wegen starker Kreislaufstörungen
- 1 Patient wegen vorzeitiger Symptomfreiheit

Der wegen Symptomfreiheit am Tag 9 vorzeitig entlassene Patient (Diagnose 300,1 nach ICD) konnte nicht in die Auswertung mit aufgenommen werden, da zu diesem Zeitpunkt zu wenig Ratings vorlagen. Zwei weitere vorzeitig gebesserte Patienten wurden trotz ihrer Entlassung am Tag 13 bzw. 18 in die endgültige Bewertung mit aufgenommen, da die Unterbrechung nicht auf Gründen beruhte, die gegen eine Anwendung von Benperidol sprachen.

Tabelle 3: Vorzeitig abgebrochene Behandlungen

Nr.	Sexus	Diagnose nach ICD	Abbruch-tag	Dosis Benp.	mittl. Dosis Akineton	Grund des Abbruchs
1	w	295,4	13	3 mg	-	entlassen
2	m	295,3	18	3 mg	-	entlassen
3	w	300,1	9	12 mg	6,25 mg	entlassen
4	w	295,7	19	12 mg	4,70 mg	stuporös
5	m	295,3	13	3 mg	9,40 mg	Akathisie
6	w	295,3	8	12 mg	-	Akathisie
7	m	295,3	2	3 mg	10,80 mg	Früh-dyskinesie
8	m	295,2	6	12 mg	5,25 mg	Früh-dyskinesie
9	m	295,7	10	12 mg	5,00 mg	Kreislauf-störung

(b) Bei 5 Patienten wurde während der Behandlungsdauer die Dosis so stark geändert, daß eine Zuordnung zu einer der beiden Behandlungsgruppen nicht mehr sinnvoll gewesen wäre.

(c) Bei einem Patienten war die Kooperation ungenügend, so daß eine Auswertung bezüglich der Nebenwirkungen nicht mehr möglich war.

Zur Auswertung herangezogen wurden insgesamt 19 Patienten. Die Tabellen 4a und 4b zeigen die Verteilung von Alter, Geschlecht und Diagnose (ICD) dieser 19 Patienten. Daraus geht hervor, daß in beiden Gruppen die Verteilung von Alter und Geschlecht ähnlich waren. Auch die Krankheitsdauer und die Anzahl früherer stationärer Aufenthalte unterschieden sich nicht wesentlich. Als Diagnose herrschte in beiden Gruppen paranoide Schizophrenie vor.

Tabelle 4a: Gruppe I – Benperidol 3 mg

Nr	Alter	Geschl.	Diagnose nach ICD	Länge des stationären Aufenthaltes (in Tagen)	Anzahl früherer Aufenthalte
1	22	w	295,3	175	3
2	36	w	295,3	76	–
3	20	m	295,1	36	4
4	42	w	295,2	88	6
5	37	m	295,3	46	1
6	33	w	295,3	24	7
7	32	w	295,3	48	–
8	61	w	295,3	38	1
9	26	w	295,4	16	–
10	30	m	295,3	97	–

Tabelle 4b: Gruppe II – Benperidol 12 mg

Nr	Alter	Geschl.	Diagnose nach ICD	Länge des stationären Aufenthaltes (in Tagen)	Anzahl früherer Aufenthalte
1	43	w	295,3	51	1
2	50	w	295,3	33	2
3	30	w	295,3	40	2
4	42	m	295,2	78	–
5	21	m	295,2	39	3
6	29	w	295,3	69	1
7	31	w	295,3	129	3
8	21	w	295,7	62	–
9	35	m	295,3	47	4

Tabelle 5, die die verschiedenen Kriterien noch einmal gegenüberstellt, zeigt, daß zwischen den Dosisgruppen kein wesentlicher Unterschied bestand.

Tabelle 5: Gegenüberstellung verschiedener Kriterien der beiden Dosisgruppen.

Kriterium	Gruppe 3 mg	Gruppe 12 mg
Alter in Jahren		
- Mittelwert	33,9	33,6
- Standardabweichung	11,7	9,9
Geschlecht		
- weiblich	7	6
- männlich	3	3
Länge des stationären Aufenthaltes in Tagen		
- Mittelwert	55,1	60,9
- Standardabweichung	42,5	29,5
Anzahl der früheren Aufenthalte		
- Mittelwert	2,2	1,8
- Standardabweichnung	2,7	1,4
Diagnosen nach ICD		
- 295,1	1	-
- 295,2	1	2
- 295,3	7	6
- 295,4	1	-
- 295,7	-	1

II. Untersuchungsgang

1. Untersuchungsinstrumente

Die psychopathologische Beurteilung der Patienten wurde an den Tagen -2, 0, +2, +4, +6, +10, +15, +20, +22, +23 durchgeführt und auf AMP III - Bogen festgehalten. Gleichzeitig wurden die Nebenwirkungen der Medikation untersucht und auf AMP IV - Bögen erfasst. (AMP : Arbeitsgemeinschaft für Methodik und Dokumentation in der Psychiatrie (3)).

Zur Dokumentation der Extrapyramidal-Symptomatik wurden die Skalen von SIMPSON (94) und WEBSTER (102) verwendet. Dyskinesien, Tremor, Akathisie und neurologische Befunde wurden in gesonderten Bögen erfasst. Ein Handschrifttest wurde zu jedem Untersuchungstag durchgeführt. An den genannten Untersuchungstagen wurden auch vegetative, gastrointestinale und kardiovaskuläre Befunde registriert. Eine nähere Beschreibung der genannten Erfassungsbögen erfolgt im Ergebnissteil.

2. Symptombewertung

Alle nicht objektiv kardinal meßbaren Parameter wurden in einer Vierpunkte-Skala in aufsteigender Reihenfolge von 0 bis 3 gewertet. Waren die Schweregrade nicht eindeutig an Hand der vorgegebenen Kriterien zu beurteilen, so wurden auch Zwischenwerte verwendet. Sofern es sich bei der Bewertung um Symptome handelte , welche auf AMP-Bögen erfasst wurden, waren Zwischenwerte nicht zugelassen. Die Bewertung erfolgte nach folgendem Schema:

Skalenwert	Symptomausprägung
0	nicht vorhanden
1	gering
2	mittel
3	stark

3. Sonderuntersuchungen

Folgende Sonderuntersuchungen wurden durchgeführt:

- Messung des systolischen und diastolischen Blutdrucks liegend und stehend für eine Minute alle zwei Tage
- Puls und Temperatur axillär 1 x täglich
- Körpergewicht 1 x wöchentlich
- EKG und EEG Ableitungen an den Tagen 0, +10, +20
- Blutroutineuntersuchung und Urinkontrolle an den Tagen 0, +10, +20
- Serum-Prolaktin-Bestimmung vor Behandlungsbeginn und an den Tagen +10, +20
- Benperidol-Bestimmung vor der Behandlung und an den Tagen +10, +20

III. Methoden der Datenauswertung

1. AMP-Kriterien

Für die Darstellung und statistische Auswertung der Veränderung der AMP-Einzelsymptome wurden folgende Kriterien verwendet:

(1) Der Absolutanteil eines Symptoms
Der Absolutanteil ist die Zahl der Patienten, welche am Stichtag das interessierende Symptom aufweisen.

(2) Der Relativanteil eines Symptoms
Der Relativanteil ist definiert als der Anteil der Patienten, die am Stichtag das interessierende Symptom aufweisen im Verhältnis zur Gesamtzahl der Patienten. Der Relativanteil liegt somit immer zwischen 0 und 1.

(3) Der Remissionskoeffizient eines Symptoms
Der Remissionskoeffizient RQ am Tag k ist definiert durch:

RQ(k) = N(k) / N(1)

wobei: N(k) = Absolutanteil am Tag k
N(1) = Absolutanteil am Tag 1

Der Remissionskoeffizient drückt aus, um wieviel sich der Absolutanteil am Tag k im Vergleich zum ersten Behandlungstag verändert hat. Ein Wert von RQ(4) = 1,5 bedeutet also, daß am vierten Behandlungstag 50% mehr Patienten das interessierende Symptom aufweisen als zu Beginn der Behandlung.

(4) Der Ausprägungskoeffizient eines Symptoms
Die Bewertung von AMP-Einzelsymptomen erfolgte mit Hilfe einer Skala diskreter Werte von 0 bis 3. Die bisherigen Kriterien bezogen sich ausschließlich auf das Auftreten, bzw. Fehlen eines Symptoms. Die Intensität des Auftretens wurde dabei nicht berücksichtigt. Dies soll nun mit Hilfe des Ausprägungskoeffizienten geschehen. Der Ausprägungskoeffizient AQ am Tag k ist definiert durch:

$$AQ(k) = \frac{1 \times N1(k) + 2 \times N2(k) + 3 \times N3(k)}{3 \times N}$$

wobei:

N1(k) Anzahl der Patienten, die am Tag k das interessierende Symptom mit der Intensität 1 aufweisen

N2(k) Anzahl der Patienten, die am Tag k das interessierende Symptom mit der Intensität 2 aufweisen

N3(k) Anzahl der Patienten, die am Tag k das interessierende Symptom mit der Intensität 3 aufweisen

N(k) Anzahl der beobachteten Patienten

Der Ausprägungskoeffizient AQ(k) ist somit ein Maß für die durchschnittliche Intensität eines interessierenden Symptoms. Um eine Normierung des Wertes auf 1 zu erhalten, wurde im Nenner die Zahl der Patienten mit dem Faktor 3 multipliziert. Somit können die Werte von Ausprägungskoeffizienten, denen unterschiedlich grosse Gruppen zugrunde liegen sinnvoll miteinander verglichen werden.

2. Statistische Testverfahren

In Abhängigkeit der zu testenden Hypothesen, sowie der zugrunde liegenden Voraussetzungen (Kenntnis des Verteilungstyps, sowie dessen Lage- und Streuungsparameter) kamen folgende Tests zur Anwendung:

- T-Test für unabhängige Stichproben
- T-Test für paarige Stichproben
- U-Test von Wilcoxon, Mann und Whitney
- Wilcoxon-Test für paarige Stichproben
- Mc-Nemar Vorzeichen Test für dichotome Variable
- Cochran's Q-Test für mehrere verbundene Stichproben
- F-Test auf Korrelation
- Einfache Varianzanalyse

Die angegebenen Tests sind in zahlreichen Quellen beschrieben. Stellvertretend für alle sei hier das Buch von L. Sachs hingewiesen (SACHS (86)).

3. Wahl des Signifikanzniveaus und Testfehler

Für die vorliegende Untersuchung wurden alle Hypothesen grundsätzlich auf dem 95%-Signifikanznieveau getestet. Der häufig verbreiteten, statistisch jedoch nicht ganz einwandfreien Vorgehensweise folgend, wurden, falls der Test dies ergab, höhere bzw. niedrigere Signifikanzschranken mit angegeben. An dieser Stelle sei deshalb mit Nachdruck darauf hingewiesen, daß ein nicht signifikantes Ergebnis lediglich bedeutet, daß die Nullhypothese nicht verworfen werden kann und nicht, wie ebenfalls häufig verbreitet, die Annahme derselben. Da in den meisten Fällen eine Kenntnis über die Richtung der Änderung einer zu testenden Größe vorlag, kam in diesen Fällen die einseitige Fragestellung zur Anwendung.

Die Wahl des Signifikanzniveaus von 95% impliziert einen Fehler 1. Art von 5%. Dies bedeutet, daß bei Signifikanz, d.h. bei Ablehnung der Nullhypothese, grundsätzlich dies nur mit einer Sicherheit von 95% geschieht. Demnach treffen wir mit einer Wahrscheinlichkeit von 5% eine falsche Aussage, d.h. wir lehnen eine Nullhypothese ab, obwohl sie in Wirklichkeit richtig ist. Mit der Wahl des Signifikanzniveaus wird auch der Verlauf der Gütefunktion eines Tests zum Teil bestimmt. Die Gütefunktion bringt den Fehler 2. Art zum Ausdruck, welcher angibt, mit welcher Wahrscheinlichkeit, in Abhängigkeit vom wahren Wert einer zu testenden Größe, eine falsche Hypothese nicht verworfen wird. Der Verlauf der Gütefunktion wird des weiteren vom Umfang der Stichprobe, sowie der Varianz der zugrunde liegenden Zufallsvariablen bestimmt. Um den Fehler 2. Art für diese Untersuchung zu verdeutlichen, wurde die Gütefunktion des folgenden Tests ermittelt:

(1) Nullhypothese: $u = 0$

wobei u: Differenz der Mittelwerte der Gruppe I (3 mg) und der Gruppe II (12 mg) am Tag vor dem Behandlungsbeginn des Parkinsonoids gemessen m.H. der Webster-Skala

(2) Stichprobenumfang $n = 18$

(3) Standardabweichung

Annahme: Die Differenz der Symptomausprägung X ist normalverteilt mit einer aufgrund der Stichprobe vom Umfang n=18 geschätzten Standardabweichung von $5 < \sigma < 10$

(4) Test T-Test für unabhängige Stichproben

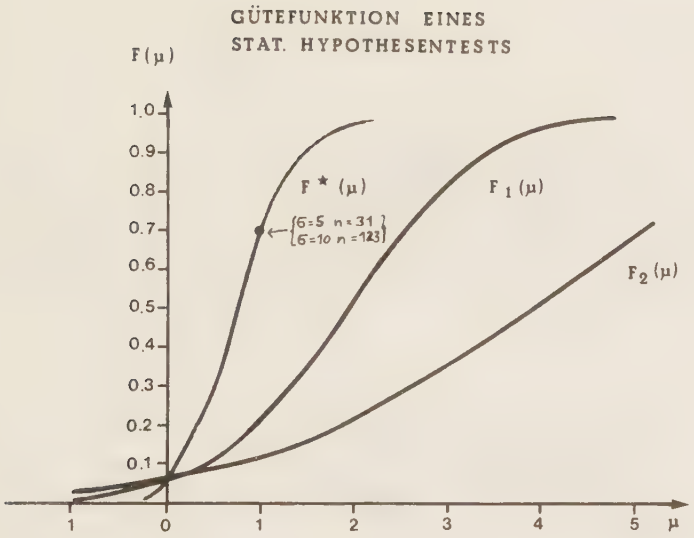
(5) Signifikanzniveau 95%

Der Verlauf der Gütefunktion für diesen Test ist in Abbildung 1 wiedergegeben. Aus diesem Verlauf kann folgendes geschlossen werden:

(a) Falls die wahre Differenz am Stichtag $u = 2$ beträgt, so würde man bei der angegebenen Standardabweichung der Zufallsvariablen und dem Stichprobenumfang von $n = 18$ diese Abweichung mit einer Wahrscheinlichkeit von 45% ($\sigma = 5$), bzw. 78% ($\sigma = 10$) mit Hilfe des Tests nicht erkennen.

(b) Bei der vorliegenden Standardabweichung wäre ein Stichprobenumfang von mindestens 31 erforderlich, um einen befriedigenden Verlauf der Gütefunktion zu erhalten. In diesem Fall würde eine Differenz von $u = 1$ nur noch mit einer Wahrscheinlichkeit von 30% nicht erkannt werden.

Die vorliegende Gütefunktion trifft nur auf den angegebenen Sachverhalt zu. Da in vielen Fällen dieser Studie (vor allem im Bereich der EPMS-Nebenwirkungen) ähnliche Sachverhalte vorliegen, muß davon ausgegangen werden, daß der Stichprobenumfang zu gering ist. Bei Grössenordnungen von 50 - 70% für den Fehler 2. Art müssen Aussagen über die Nicht-Ablehnung von Nullhypothesen mit größter Sorgfalt geprüft werden. Dies bedeutet, daß in aller Regel in dieser Untersuchung lediglich Tendenzen aufgezeigt werden können, die dann durch weitere Untersuchungen eventuell erhärtet werden können.



– Abbildung 1 –

Gütefunktionen eines statistischen Hypothesentests:

F1(u): Stichprobenumfang n = 18; Standardabweichung $\sigma = 5$
F2(u): Stichprobenumfang n = 18; Standardabweichung $\sigma = 10$
F*(u): Stichprobenumfang n = 31; Standardabweichung $\sigma = 5$
bzw. Stichprobenumfang n = 123; Standardabweichung $\sigma = 10$

C. E R G E B N I S S E

I. Psychopathologie

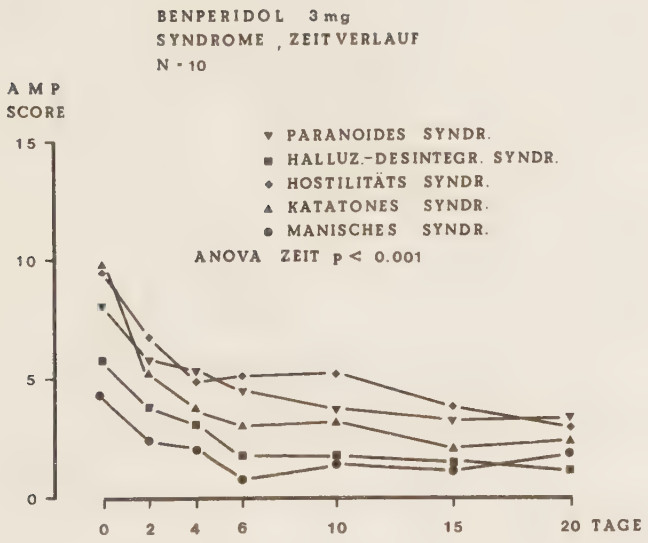
1. Bewertung von Syndromen nach Baumann und Angst

Zur Beurteilung der Psychopathologie wurden die beiden Behandlungsgruppen zunächst getrennt ausgewertet. Dabei wurden, um die Fülle der Erscheinungen für den Betrachter sinnvoll zu gliedern, mit dem von BAUMANN (9) angegebenen faktorenanalytischen Verfahren die auf den AMP-Bögen festgehaltenen Symptome zu Syndromen geordnet. Von den angegebenen 13 Syndromen wurde das paranoide, das halluzinatorisch-desintegrative, das manische und das katatone Syndrom in seinem zeitlichen Verlauf für die beiden Gruppen dargestellt (Abbildungen 2 und 3).

a. Zeitlicher Verlauf

Bei einer täglichen Gabe von 3 mg nahm die Ausprägung aller dieser Faktoren bereits in den ersten zwei Tagen erheblich ab. Diese Abnahme der Syndromausprägung setzte sich bis zum Tag 6 der Untersuchung fort. Bis zum Tag 20 wurden dann nur noch unwesentliche Besserungen festgestellt. Der gleiche zeitliche Verlauf wurde bei einer Gabe von 12 mg beobachtet. Die Varianzanalye des Zeitverlaufs erbrachte für die hier dargestellten Faktoren eine Signifikanz der Veränderungen, die in jedem Fall unter $p < 0{,}001$ lag. Wurden die jeweiligen Faktoren der beiden Gruppen varianzanalytisch auf überzufällige Unterschiede geprüft, so fand er sich lediglich beim halluzinatorisch-desintegrativen Syndrom. Dies ist jedoch darauf zurückzuführen, daß bei der 12 mg Gruppe ein wesentlich höherer Ausgangswert vorlag. Der Einfluß des Medikaments auf den Zeitverlauf war jedoch bei dieser Gruppe nicht anders als bei der 3 mg Gruppe.

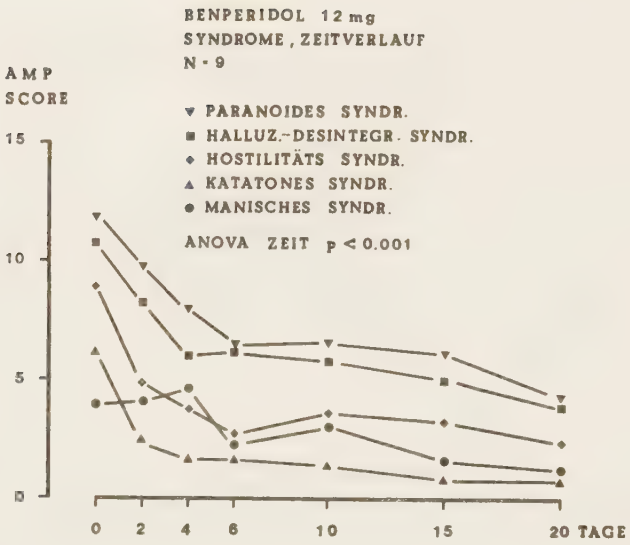
Auch beim paranoiden Syndrom lagen die Ausgangswerte der 12 mg Gruppe höher (Abbildung 4). Der Unterschied war jedoch nicht signifikant. Ein Einfluß der Dosierung auf den Verlauf konnte in keinem Fall statistisch gesichert werden.



- Abbildung 2 -

Benperidol 3 mg - psychotische Syndrome - Verlauf über 20 Tage.

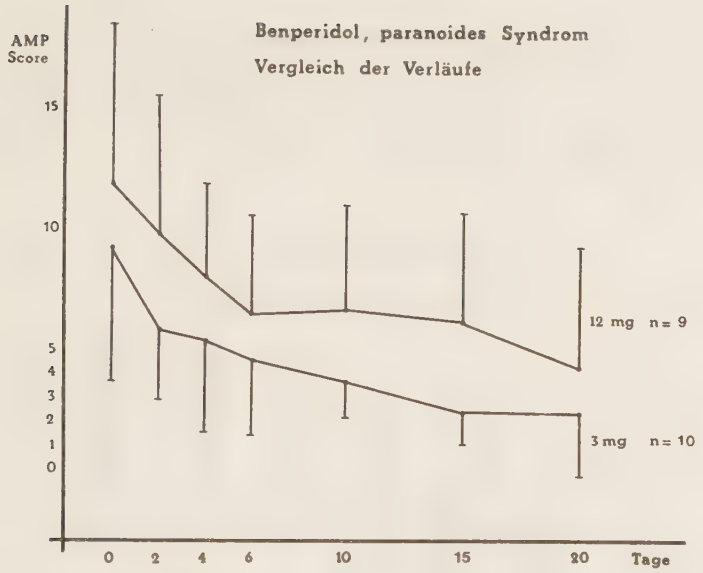
Die Varianzanalyse des Zeitverlaufs ergab in jedem Fall eine Signifikanz von p < 0,001.



- Abbildung 3 -

Benperidol 12 mg - psychotische Syndrome - Verlauf über 20 Tage.

Die Varianzanalyse des Zeitverlaufs ergab in jedem Fall eine Signifikanz von $p < 0{,}001$.



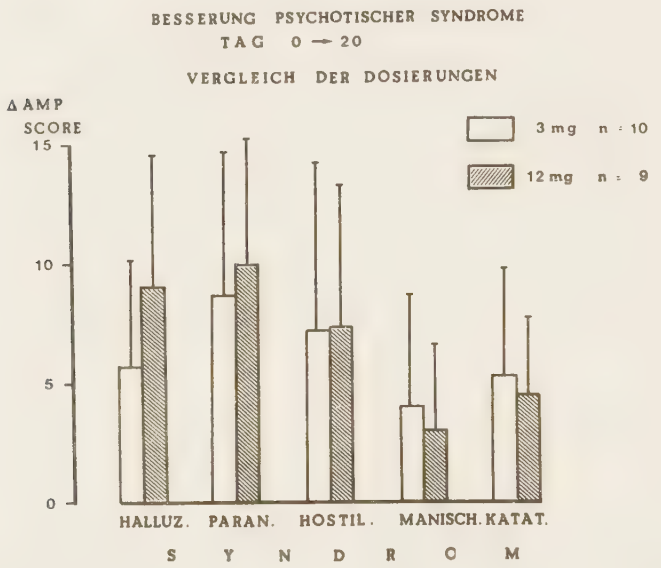
- Abbildung 4 -

Benperidol 3 und 12 mg - Paranoides Syndrom - Verlauf über 20 Tage.

Der Vergleich der Verläufe über 20 Tage ergab keinen signifikanten Unterschied.

b. Besserung

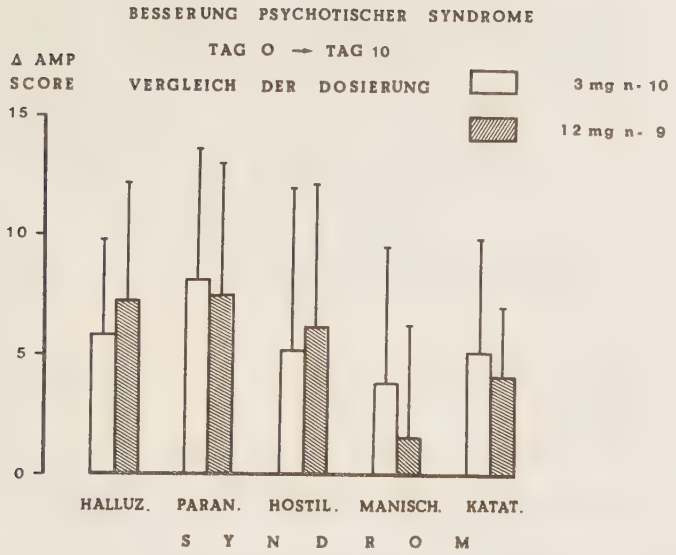
Die Vermutung, daß es unter hoher Dosierung zu einer rascheren Syndromreduzierung kommen könnte, ließ sich nicht bestätigen. Dies zeigt sich deutlich, wenn man die Besserung der Patienten, also die Differenz der Syndromausprägung vom Tag vor bis zum Tag 20 der Behandlung betrachtet (Abbildung 5). Vergleicht man die Besserung der Patienten vom Tag vor bis zum Tag 10 der Behandlung, so zeigen sich hier ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen beiden Dosierungen (Abbildung 6).



- Abbildung 5 -

Benperidol 3 und 12 mg - Besserung psychotischer Syndrome - Tag 0 - 20

Die Besserung, d.h. die Abnahme der Ausprägung psychotischer Syndrome, vom Tag 0 bis 20, ließ keinen signifikanten Unterschied zwischen den Dosisgruppen erkennen.



- Abbildung 6 -

Benperidol 3 und 12 mg - Besserung psychotischer Syndrome - Tag 0 - 10.

Die Besserung, d.h. die Abnahme der Ausprägung psychotischer Syndrome, vom Tag 0 bis 10, ließ keinen signifikanten Unterschied zwischen den Dosisgruppen erkennen.

2. Bewertung von Einzelsymptomen

Hier wurde die Besserung der Symptome innerhalb des Betrachtungszeitraums von 20 Tagen mit dem Q-Test bestimmt. Die Besserung zwischen bestimmten Tagen (0-20, 2-20, 4-20, 6-20, 10-20, 15-20, 0-15, 2-15, 4-15, 0-2, 0-4, 2-4) wurde mit dem Mc-Nemar Test überprüft. Beide Tests wurden sowohl hinsichtlich der Ausprägung und der Remission durchgeführt. Diese vergleichende Betrachtungsweise ergab nur bei einem einzigen Symptom (mißtrauisch) eine unterschiedliche Entwicklung dieser beiden Kriterien, d.h., daß in diesem Fall die Besserung nur hinsichtlich der Ausprägung des Symptoms, nicht aber der Häufigkeit signifikant ($p < 0,05$) war.

a. Statistisch signifikant gebesserte Symptome

Bei der 3 mg Gruppe wurden folgende Symptome statistisch signifikant gebessert ($p < 0,05$):

- Zwangsimpulse
- Wahnwahrnehmung
- sonstige Fremdbeeinflussung
- negativistisch
- Aggressionstendenz
- andere Entfremdungserlebnisse (hier $p < 0,01$)

Bei der 12 mg Gruppe wurden folgende Symptome statistisch signifikant gebessert ($p < 0,05$):

- Auffassung
- motorisch unruhig
- maniriert
- Sex vermindert
- gespannt (hier $p < 0,01$)

Besonders interessant in beiden Gruppen sind diejenigen der gebesserten Symptome, welche insgesamt auch häufig während des Untersuchungszeitraums beobachtet wurden. Setzt man diese Zahl der Beobachtungen auf 15 für den Untersuchungszeitraum fest, so ergab sich bei der 3 mg Gruppe lediglich eine Besserung des Symptoms Wahnwahrnehmung und bei der 12 mg Gruppe eine Besserung der Symptome motorisch unruhig und gespannt.

h Tendenziell gebesserte Symptome

Bei der 3 mg Gruppe zeigten Tendenzen ($p < 0,1$) zur Besserung folgende Symptome:

- Inkohärenz
- Zwangshandlungen
- ratlos
- mißtrauisch
- läppisch
- Nahrungsablehnung

Bei der 12 mg Gruppe zeigten folgende Symptome eine Tendenz zur Besserung ($p < 0,1$):

- situativ
- gesperrt
- eingeengt
- beschleunigt
- Wahnstimmung
- Wahnwahrnehmung
- Verfolgungswahn
- Autismus
- dysphorisch
- Insuffizienzgefühle
- stuporös
- Aggressionstendenz

Betrachtet man auch bei den tendenziell gebesserten Symptomen nur diejenigen, welche mindestens 15 mal in dem Untersuchungszeitraum beobachtet wurden,so traf dies zu für folgende Symptome

bei der 3 mg Gruppe:

- Ratlosigkeit
- Mißtrauen

bei der 12 mg Gruppe:

- eingeengt
- Wahnstimmung
- Wahnwahrnehmung
- Verfolgungswahn

Das einzige Symptom, das in beiden Gruppen gebessert wurde, war Wahnwahrnehmung ($p < 0,05$ bei 3 mg und $p < 0,1$ bei 12 mg). Wegen der Unterschiedlichkeit der statistisch signifikant und tendenziell gebesserten Symptome war kein direkter Vergleich zwischen beiden Dosisgruppen zu treffen.

c. Verlauf der am häufigsten aufgetretenen Symptome

Betrachtet man die Symptome, die während des Untersuchungszeitraums mindestens 15 x aufgetreten waren, so ergab sich eine signifikante Besserung ($p < 0,05$) für die Symptome Wahnwahrnehmung bei der 3 mg Gruppe und motorisch unruhig und gespannt bei der 12 mg Gruppe.

Eine tendenzielle Besserung ($p < 0,1$) ergab sich für Symptome Ratlosigkeit und Mißtrauen bei der 3 mg Gruppe und eingeengt, Wahnstimmung, Wahnwahrnehmung und Verfolgungswahn bei der 12 mg Gruppe.
Wegen der Verschiedenartigkeit der statistisch signifikant und tendenziell gebesserten Symptome konnte kein direkter Vergleich zwischen den beiden Dosisgruppen getroffen werden.

Betrachtet man die häufig aufgetretenen, jedoch nicht statistisch signifikant gebesserten Symptome und beurteilt sie an Hand der Kriterien Ausprägung, Remission und Relativanteil, so ergab sich für die Symptome

- innerlich unruhig
- Mangel an Krankheitsgefühl
- Verfolgungswahn
- Kontakt vermindert

ein annähernd gleicher Verlauf mit geringer Besserung. Ein ähnlicher Verlauf für beide Gruppen ergab sich auch für die Summe der Wahnsymptome, wobei aber bei der 12 mg Gruppe die Kriterien von Beginn an alle etwas höher lagen. Für alle diese Symptome war daher eine unterschiedliche Wirkung der beiden Dosierungen nicht festzustellen.

II. Nebenwirkungen

Bei der Beurteilung der Begleitwirkungen waren vor allem von Interesse die Auswirkungen auf die Extrapyramidalmotorik, die vegetativen Nebenwirkungen und die Veränderung physiologischer Parameter.

1. Extrapyramidalmotorische Symptomatik (EPMS)

Die wichtigsten therapeutisch unerwünschten Nebenwirkungen bei der Neuroleptikatherapie, insbesondere auch bei Benperidol bekannt, sind die extrapyramydalmotorischen Störungen. Dabei unterscheidet man:

- Frühdyskinesien
- neuroleptisch bedingtes Parkinsonsyndrom
- Akathisie
- Spätdyskinesien

Da Spätdyskinesien erst nach langer Behandlungsdauer auftreten, wurden sie hier nicht erfaßt.

a. Antiparkinsonmedikation

Einen Hinweis auf die Schwere und Häufigkeit der EPMS-Symptomatik gibt unter anderem die Menge und der Zeitpunkt der angewendeten Antiparkinsonmedikation, in unserem Fall Biperiden (Handelsname: Akineton). Biperiden hat sich sehr gut bewährt bei Frühdyskinesien und neuroleptischem Parkinsonsyndrom. Bei der Akathisie hat es in den meisten Fällen keine Wirkung, was zum Absetzen oder Umsetzen des Neuroleptikums zwingen kann.
Während des Betrachtungszeitraums erhielten 3 Patienten der 3 mg Gruppe und 6 Patienten der 12 mg Gruppe mindestens 1 mal Biperiden. Die mittlere Dosis Biperiden pro Tag und pro Patient betrug bei der 3mg Gruppe 0,87 mg und bei der 12 mg Gruppe 1,25 mg (Vgl.Tab.6). Dies läßt also schon eine stärker ausgeprägte Extrapyramidalsymptomatik der höher dosierten Gruppe vermuten.Der Zeitverlauf war bei beiden Gruppen nicht einheitlich. Auch der direkte Vergleich beider Gruppen ließ keine generellen Aussagen zu.

Tabelle 6: Durchschnittliche Dosierung Biperiden pro Patient und Tag

3 mg Gruppe			12 mg Gruppe		
Patient	Mittel-wert	Standard-abweichung	Patient	Mittel-wert	Standard-abweichung
1	5,05	4,03	1	2,50	2,50
2	3,05	4,88	2	0,40	1,79
3	0,60	1,46	3	2,65	3,67
			4	0,75	1,83
			5	1,25	2,17
			6	3,75	3,86
Durch-schnitt	0,87	3,14	Durch-schnitt	1,25	3,17

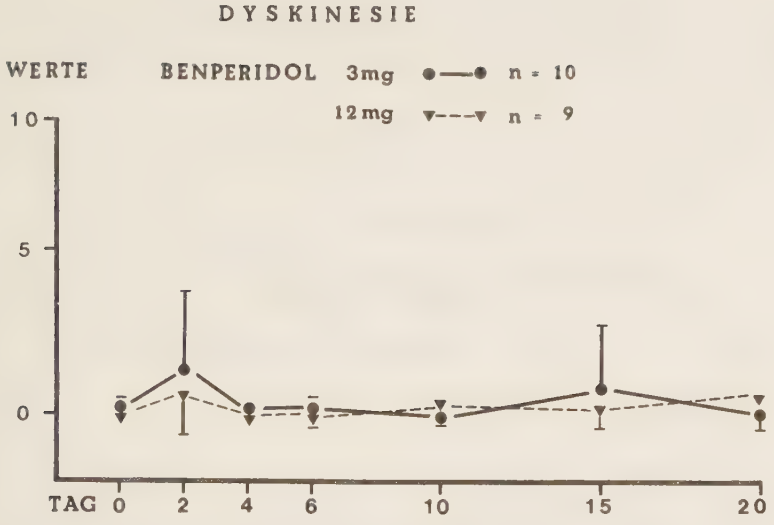
In den folgenden Punkten werden die einzelnen EPMS-Erscheinungsformen bei beiden Gruppen beschrieben und verglichen. In die Bewertungen gingen sowohl die Schwere der Symptome, als auch deren Häufigkeit ein. Der zeitliche Verlauf innerhalb einer Gruppe wurde mit dem Wilcoxon-Test für paarige Stichproben, der Vergleich der Gruppen an den einzelnen Stichtagen mit dem T-Test für unabhängige Stichproben durchgeführt.

b. Frühdyskinesien

Frühdyskinesien sind paroxysmale hyperkinetisch dystone Syndrome, die sich fast ausschließlich in der ersten Behandlungswoche, manchmal schon in den ersten Stunden manifestieren. In die Ratings gingen ein Dyskinesien im Bereich von:

- Zunge - Schlund
- Hals
- Rumpf
- Extremitäten

Die Mittelwerte beider Gruppen blieben in einem niedrigen Bereich, mit deutlich erhöhten Werten am Tag 2. Zu diesem Zeitpunkt war auch die Streung besonders hoch. Ein zweiter Gipfel ergab sich bei der 12 mg Gruppe am Tag 15. Insgesamt lagen die Werte bei der 12 mg Gruppe etwas höher (Abbildung 7).



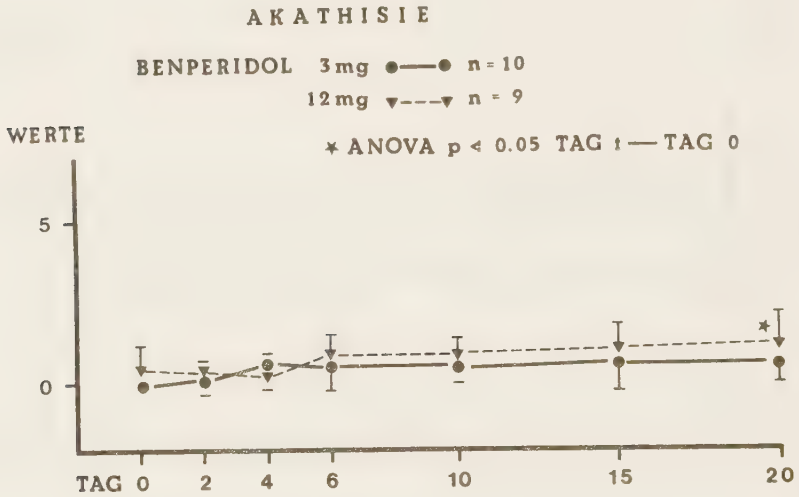
- Abbildung 7 -

Benperidol 3 und 12 mg - Dyskinesie - Verlauf über 20 Tage.

Die Werte der 12 mg Gruppe lagen etwas höher als die der 3 mg Gruppe, waren jedoch nicht signifikant.

c. Akathisie

Unter Akathisie versteht man eine subjektiv quälende Unruhe in den Beinen, die das Sitzen erschwert. Sie wird meistens erst nach längerer Behandlungsdauer beobachtet. Hier war nach anfänglich ähnlich steigenden Werten ab dem 6. Behandlungstag ein ungefähr gleichbleibender Befund bei der 3 mg Gruppe zu beobachten, während die Werte bei der 12 mg Gruppe signifikant ($p < 0,05$) vom Tag 0 zum Tag 20 stiegen (Abbildung 8).



- Abbildung 8 -

Benperidol 3 und 12 mg - Akathisie - Verlauf über 20 Tage.

Bei der 12 mg Gruppe war am Tag 20 im Vergleich zum Tag 0 die Symptomatik signifikant ($p < 0,05$) erhöht (Wilcoxon-Test für paarige Stichproben).

d. Parkinsonoid

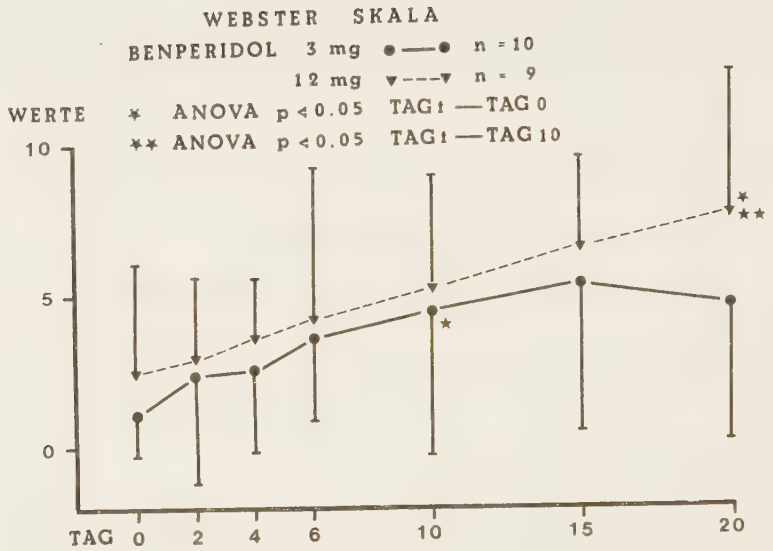
Das pharmakogene Parkinsonsyndrom ist gekennzeichnet durch Hypokinese, Hypomimie, Rigor der quergestreiften Muskulatur, mittel- bis grobschlägigen Tremor (besonders im Bereich der Hände), Salbengesicht und Speichelfluß. Es wird insbesondere hervorgerufen durch starke Neuroleptika und ist im wesentlichen abhängig von der Dosierung, dem Dosisanstieg und der individuellen Reaktionsbereitschaft des Patienten.

Hier waren die größten Abweichungen der Ergebnisse zwischen beiden Gruppen zu erwarten. Zur Beurteilung wurden die Skalen von Webster und Simpson, sowie eine eigene Tremorskala verwendet.

In der Webster Rating Scale sind enthalten:

- Bradykinesie der Hände
- Rigidität
- Haltung
- Mitschwingen der Arme
- Gang
- Tremor
- Facies
- Seborrhoe
- Sprache
- Selbständigkeit

Bei der 3 mg Gruppe war ein signifikantes Ansteigen ($p < 0,05$) der Werte vom Beginn bis zum Tag 10 nachzuweisen. Der weitere Anstieg erfolgte langsamer. Die Streuung wurde dabei etwas größer.
Bei der 12 mg Gruppe errechnete sich ein signifikanter Anstieg ($p < 0,05$) vom Tag 0 zum Tag 20. Ebenfalls signifikant war hier der Anstieg (p 0,05) vom Tag 10 zum Tag 20.
Beim Vergleich beider Gruppen ergab sich lediglich am Tag 23 ein signifikant erhöhter Wert ($p < 0,05$) bei der 12 mg Gruppe (Vgl. Abb. 9).



- Abbildung 9 -

Benperidol 3 und 12 mg - Parkinsonoid gemessen an der WEBSTER-Skala Verlauf über 20 Tage.

Bei der 3 mg Gruppe signifikanter Anstieg ($p < 0,05$) vom Tag 0 - 10.
Bei der 12 mg Gruppe signifikanter Anstieg ($p < 0,05$) vom Tag 0 - 20 und vom Tag 10 - 20 (Wilcoxon-Test für paarige Stichproben).
Beim Vergleich der Dosisgruppen lag die 12 mg Gruppe nur am Tag 23 signifikant ($p < 0,05$) höher (T-Test für unverbundene Stichproben).

In der Simpson Rating Scale sind enthalten:

- Gang
- Tremor
- Armfall
- Rigor (Ellenbogen)
  Rigor (Schulter)
- Speichelfluß
- Glabella-Reflex
- Beinpendeln
- Kopffall

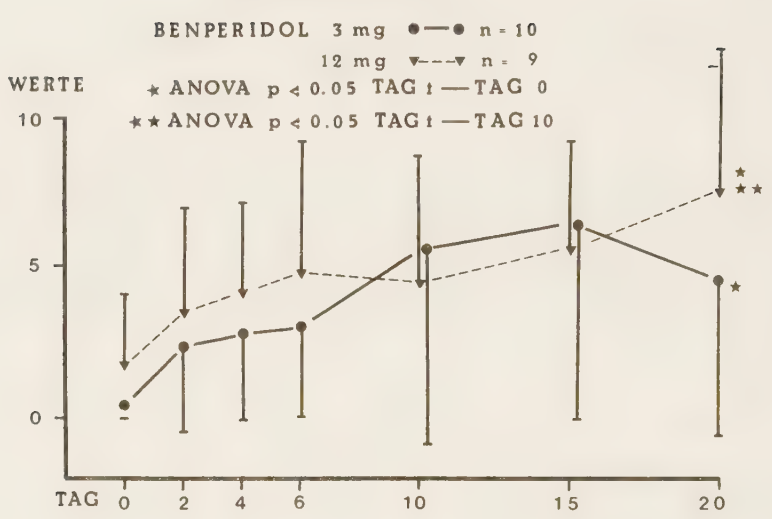
Hier war ein signifikanter Anstieg ($p < 0,05$) vom Beginn bis zum Ende der Behandlung bei beiden Dosisgruppen, sowie vom Tag 10 bis zum Tag 20 bei der 12 mg Gruppe zu sehen. Beim Vergleich der beiden Dosisgruppen untereinander lag der Wert der 12 mg Gruppe erst am 23. Behandlungstag signifikant höher ($p < 0,05$) als bei der 3mg Gruppe. Allerdings wurden zu dieser Zeit, die schon außerhalb des vorgesehenen-Dosierungszeitraums lag, nur noch 4 Patienten der 12 mg Gruppe und 8 Patienten der 3mg Gruppe in der angegebenen Dosis weiterbehandelt (Abbildung 10).

e. Tremor

In der Tremor Rating Scale waren enthalten:

- Haltungstremor
- Ruhetremor
- Intentionstremor
- vegetativer Tremor

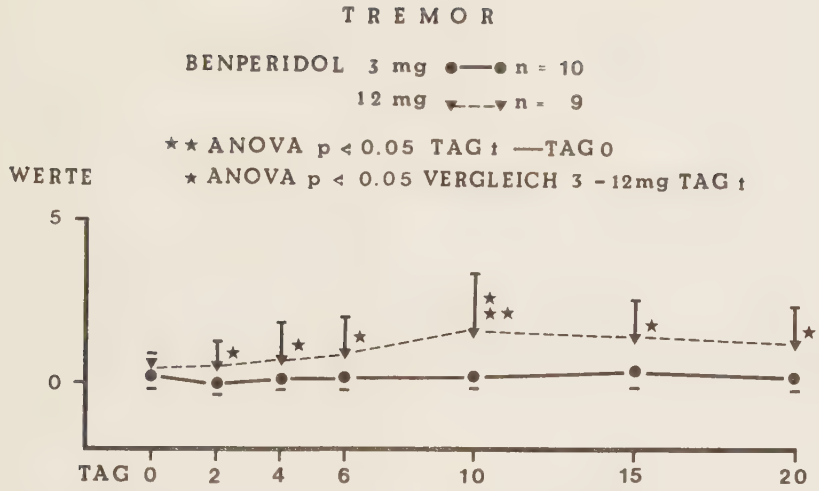
Hier bewegten sich die Mittelwerte der mittel dosierten Gruppe auf einem niedrigen Niveau, ebenso die Streuung. Dagegen stieg bei den hochdosierten Patienten der Tremorbefund bis zum 10. Behandlungstag signifikant an ($p < 0,05$), um sich dann wieder leicht zu bessern. Hier war auch die Streuung hoch.
Beim direkten Vergleich beider Gruppen ergab sich, daß an allen Kontrolltagen, außer dem Tag 0, die Werte der 12 mg Gruppe signifikant höher ($p < 0,05$) lagen (Abbildung 11).



– Abbildung 10 –

Benperidol 3 und 12 mg – Parkinsonoid gemessen an der SIMPSON-Skala Verlauf über 20 Tage.

Bei beiden Dosisgruppen signifikanter Anstieg ($p < 0,05$) vom Tag 0–20, sowie vom Tag 10–20 bei der 12 mg Gruppe (Wilcoxon-Test für paarige Stichproben. Beim Vergleich der Verläufe ergab sich kein signifikanter Unterschied.



- Abbildung 11 -

Benperidol 3 und 12 mg - Parkinsonoid gemessen an einer TREMOR-Skala - Verlauf über 20 Tage.

Bei der der 12 mg Gruppe signifikanter Anstieg ($p < 0,05$) vom Tag 0 - 10 (Wilcoxon-Test für paarige Stichproben).
Beim Vergleich der Verläufe lagen die Werte der 12 mg Gruppe an allen Tagen außer am Tag 0 signifikant ($p < 0,05$) höher (T-Test für unverbundene Stichproben).

f. Neurologischer Status

Da Neuroleptika die Reflexe steigern können, wurden überprüft und mittels einer Rating Scale bewertet:

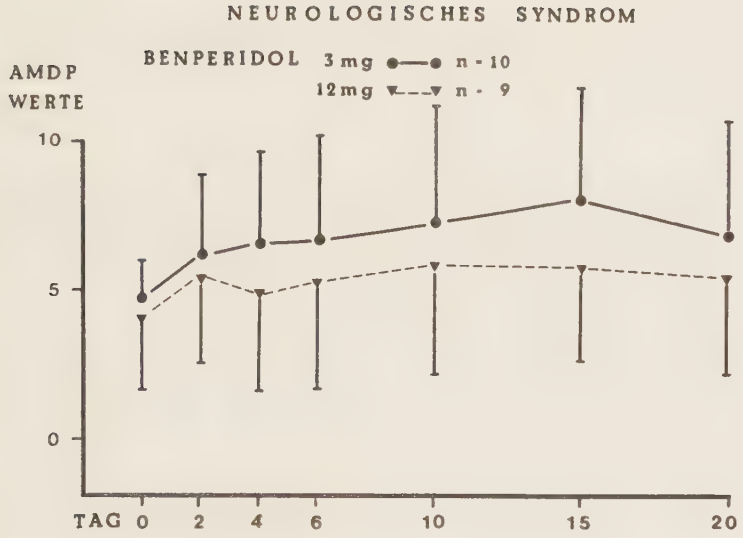
- Bizepssehnenreflex
- Trizepssehnenreflex
- Patellarsehnenreflex
- Achillessehnenreflex
- Babinski
- Fußklonus
- Patellarklonus
- Glabella-Reflex
- Orbicularis oris-Reflex
- Palmomental-Reflex

Hier war ein gleichmäßiger, sehr ähnlicher Verlauf auf niedrigem Niveau mit nur geringer Streuung bei beiden Gruppen festzustellen. Es ergaben sich im Verlauf der Untersuchung keine signifikanten Veränderungen bei beiden Gruppen. Auch der Vergleich beider Gruppen untereinander zeigte keinen signifikanten Unterschied (Abbildung 12).

2. Vegetative Nebenwirkungen

Neben EPMS- Nebenwirkungen sind vor allem vegetative Nebenwirkungen von klinischer Bedeutung. Die klinische Charakteristik hängt ab vom Wechsel und Zusammenspiel vielfältiger zentraler und peripherer vegetativer Effekte unterschiedlichster Art. Deshalb haben die vegetativen Irritationsphänomene oft von Patient zu Patient unterschiedliche, oft sogar entgegengesetzte Wirkungen.

Es wurden in eigenen Ratingskalen vegetative und gastrointestinale Nebenwirkungen zusammengefaßt und arbiträr bewertet. Der Zeitverlauf innerhalb einer Gruppe wurde auf Veränderungen mit dem Wilcoxon-Test für paarige Stichproben überprüft, während die Unterschiede an den einzelnen Stichtagen mit dem T-Test für unabhängige Stichproben untersucht wurden.



– Abbildung 12 –

Benperidol 3 und 12 mg – Neurologischer Status – Verlauf über 20 Tage.

Keine signifikanten Veränderungen im Verlauf beider Dosisgruppen, kein signifikanter Unterschied zwischen den Dosisgruppen.

a. Vegetative Symptome

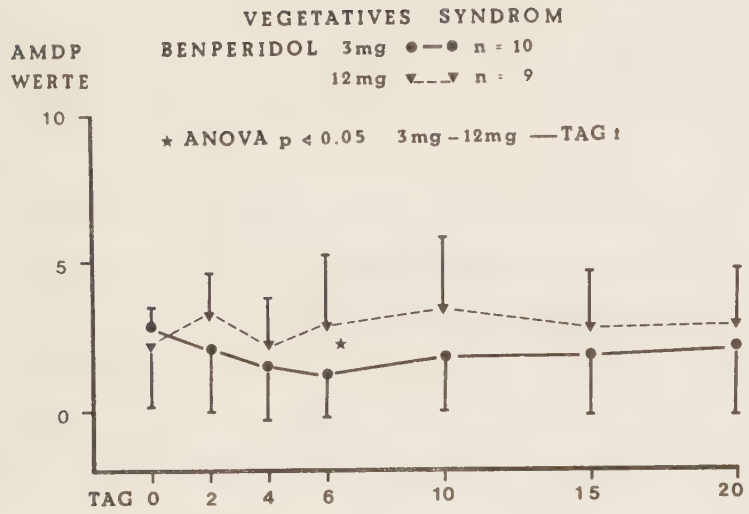
In die Ratingtabelle für vegetative Symptome gingen ein:

- Schwindel
- Agrypnie
- Hypersomnismus
- Mundtrockenheit
- Sialorrhoe
- Schwitzen
- Dermatographie
- Cephalgie

Die Mittelwerte der 3 mg Gruppe lagen am Tag 0 der Behandlung relativ hoch, fielen bis zum 6. Tag der Behandlung auf ein Drittel des Ausgangswertes, um sich dann auf einem etwas höheren Wert einzupendeln. Die Streuung war anfangs hoch, fiel dann bis zum Tag 6 auf den niedrigsten Stand und stabilisierte sich dann auf einem etwas höheren Niveau. Im Zeitverlauf waren keine statistisch signifikanten Veränderungen zu beobachten.

Die Mittelwerte der 12 mg Gruppe lagen am Tag 0 etwas niedriger, stiegen dann aber bis zum Tag 10 und verliefen dann gleichmäßig. Die Streuung war bei den hohen Mittelwerten am größten. Auch für diese Gruppe ergaben sich im Zeitverlauf statistisch keine signifikanten Veränderungen.

Auffällig war, daß die 12 mg Gruppe im Vergleich eindeutig über der 3 mg Gruppe lag. Signifikant ($p < 0,05$) jedoch war der Unterschied allerdings nur am 6. Behandlungstag. (Abbildung 13).



-Abbildung 13 -

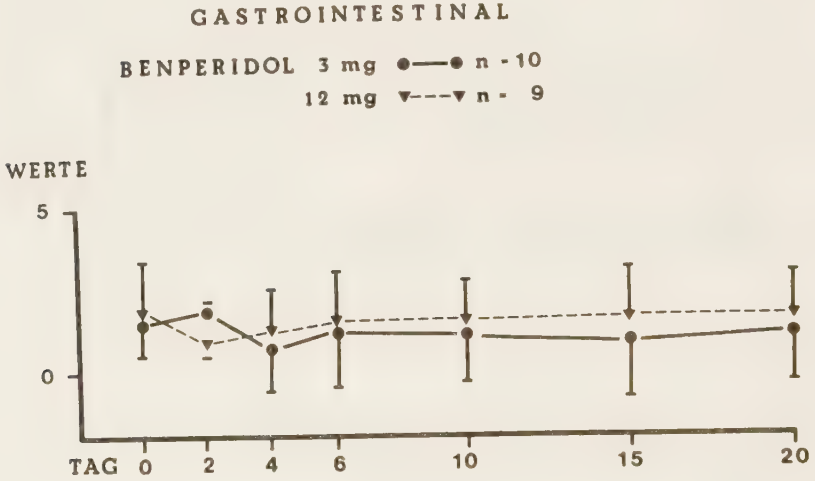
Benperidol 3 und 12 mg - vegetative Begleitwirkungen - Verlauf über 20 Tage.

Beim Vergleich der beiden Dosisgruppen lag die 12 mg Gruppe am Tag 6 signifikant ($p < 0,05$) über der 3 mg Gruppe (T-Test für unverbundene Stichproben).

b. Gastrointestinale Symptome

Gesondert geratet wurden die vegetativen Nebenwirkungen, die sich auf den Gastrointestinaltrakt auswirken. Es wurden folgende Symptome bewertet:

- Appetitvermehrung
- Appetitverminderung
- Übelkeit
- Erbrechen
- Diarrhoe
- Obstipation



- Abbildung 14 -

Benperidol 3 und 12 mg - gastrointestinale Begleitwirkungen - Verlauf über 20 Tage.

Keine signifikanten Veränderungen im Verlauf beider Dosisgruppen, kein signifikanter Unterschied zwischen den Dosisgruppen.

Hier bewegten sich die Mittelwerte beider Gruppen auf niedrigem Niveau, die Streuung war hoch. Statistische Signifikanzen ergaben sich weder im Verlauf, noch zwischen den Gruppen.
Bemerkenswert war, daß ab dem 4. Tag der Behandlung die Werte der 12 mg Gruppe ständig höher lagen (Abbildung 14).

c. Statistisch signifikant veränderte Begleitwirkungen

Mit Hilfe der AMP-Bögen wurden auch subjektiv und objektiv faßbare Begleitwirkungen dokumentiert. Die Nebenwirkungen wurden mit den gleichen statistischen Methoden wie die psychopathologische Symptomatik untersucht.

Hierbei ergaben sich für die 3 mg Gruppe Tendenzen zu verstärkter Traumtätigkeit zu Beginn der Therapie. Das Symptom Schwitzen verlief vom Tag 0 bis zum Tag 6 abnehmend.

Bei der 12 mg Gruppe war die Besserung der Einschlafstörung und der Durchschlafstörung zwischen Tag 0 und Tag 20 signifikant ($p < 0,05$). Dieser positiv zu bewertenden Begleitwirkung stand negativ entgegen eine signifikante Zunahme ($p < 0,05$) sowohl des Muskeltonus, als auch der Hypokinesie. Diese Beobachtung bestätigt die gesonderte Bewertung des neuroleptischen Parkinsonoids.

Vergleicht man die Zahl der beobachteten Nebenwirkungen pro Patient im Untersuchungszeitraum bei beiden Gruppen, so hat die 12 mg Gruppe mit 45 Beobachtungen einen eindeutig höheren Wert als die 3 mg Gruppe mit nur 30 Beobachtungen pro Patient.

3. Veränderung physiologischer Parameter

Um die Veränderungen physiologischer Parameter zu erfassen, wurden aus Krankenblättern die täglichen Messungen von

- Temperatur
- Puls
- Blutdruck systolisch und diastolisch

sowie die wöchentlichen Messungen von

- Gewicht
- EKG
- EEG
- Blutroutine
- Urinkontrolle
- und besondere Angaben aus den Krankenblättern

entnommen. Änderungen im Zeitverlauf von Temperatur, Puls, Gewicht und Blutdruck wurde für jede Gruppe mit dem T-Test für paarige Stichproben geprüft. Es wurden dabei jeweils die Mittelwerte aus den Tagen (-2, -1, 0, +1), (+8, +9, +10, +11) und (+17, +18, +19, +20) miteinander verglichen.

a. Temperatur

Die Temperatur zeigte keine signifikanten Veränderungen im Zeitverlauf für beide Gruppen.

b. Puls

Vergleicht man die Pulsmittelwerte der beiden Gruppen am Tag 0, +10 und +20, so bewegen sie sich auf ähnlichem Niveau. Jedoch sank bei der 3 mg Gruppe der Puls vom Tag 0 zum Tag +10 signifikant ($p < 0,05$).

Tabelle 7: Pulsmittelwerte in mm Hg

	3 mg Gruppe		12 mg Gruppe	
Tag	Mittelwert	Standardabw.	Mittelwert	Standardabw.
0	82	11,35	83,56	13,03
10	74,8 (*)	8,01	86,57	17,32
20	79,2	15,64	85,11	15,66

(*) ---) Signifikanz ($p < 0,05$)

c. Blutdruck

Der systolische Blutdruck sank bei der 3 mg Gruppe signifikant ($p < 0,05$), sowohl vom Beginn der Behandlung zum Tag +10, als auch zum Tag +20. Gleichzeitig sank bei dieser Gruppe der diastolische Blutdruck in den ersten 10 Tagen signifikant ($p < 0,05$). Beim Vergleich der Blutdruckmittelwerte dieser Gruppe an den Stichtagen 0,+10,+20 fällt auf, daß in den ersten 10 Tagen der systolische Druck um 20 mm Hg, der diastolische Druck um 10 mm Hg sank und am Tag 20 nur noch der systolische Druck um ca 10 mm Hg erniedrigt war. Daraus lässt sich schließen, daß in den ersten Behandlungswochen der Blutdruck in solchem Maß sank, daß er orthostatische Beschwerden nach sich zog (vgl. Tabelle 8). Gegen Ende der 3. Woche waren die Blutdruckwerte nicht mehr so stark erniedrigt.

Bei der 12 mg Gruppe zeigten sich keine signifikanten Veränderungen des systolischen und des diastolischen Blutdrucks.

Die Mittelwerte blieben über dem Beobachtungszeitraum auf einem ähnlichen Niveau (vgl. Tabelle 8).

Tabelle 8: Blutdruckmittelwerte systolisch und diastolisch

		P - systolisch		P - diastolisch	
Gruppe	Tag	Mittelwert	Stand.abw.	Mittelwert	Stand.abw.
3 mg	0	120,5	16,9	76,5	9,1
	10	101,5 *	10,3	65,0 *	10,8
	20	109,0 *	14,7	74,0	11,7
12 mg	0	116,1	11,1	70,2	9,1
	10	115,6	17,2	74,4	11,3
	20	114,4	12,1	70,6	10,7
(*) ---> Signifikanz (p < 0,05) Tag 0 - t					

Trotz dieser Resultate kann nicht eindeutig geschlossen werden, daß die Wirkung einer mittleren Dosis Benperidol auf den Kreislauf stärker ist, als die einer hohen, denn von zwei der in der Auswertung nicht berücksichtigten Patienten der 12 mg Gruppe erlitt einer einen Kollaps und der zweite mußte wegen Kreislaufstörungen die Behandlung abbrechen.

d. Körpergewicht

Ein signifikanter Anstieg (p < 0,05) des Körpergewichtes war bei der 3 mg Gruppe innerhalb von 20 Tagen festzustellen. Aber auch die 12 mg Gruppe nahm, wenn auch nicht signifikant (p < 0,05), insgesamt leicht an Gewicht zu, wie der Vergleich der mittleren Werte vor und am 20. Tag der Behandlung zeigt:

Tabelle 9: Mittleres Körpergewicht in kg

Gruppe	Tag 0	Tag 20
3 mg	65,4	67,1 *
12 mg	61,5	62,9
* Signifikanz p < 0,05		

Dieses Ergebnis stimmt auch mit der Tatsache überein, daß in beiden Gruppen das Symptom 'Appetit vermehrt' nach dreiwöchiger Behandlung stärker ausgeprägt und häufiger vorhanden war.

e. EKG

Die meisten der wöchentlichen EKG-Kontrollen waren ohne pathologischen Befund. Aus der Art und dem Zeitpunkt der aufgetretenen Störungen lassen sich keine sicheren Rückschlüsse auf die Auswirkungen von Benperidol und dessen Dosierung auf die elektrokardiologischen Vorgänge ziehen. In den beiden Gruppen hatten jeweils drei Patienten mindestens an einem Tag veränderte Befunde. Bei der 3 mg Gruppe waren dies je einmal Sinustachykardie, diskreter Rechtsschenkelblock und supraventrikuläre Extrasystolen, bei der 12 mg Gruppe Sinustachykardie, ventrikuläre Extrasystolen und diskrete Repolarisationsstörungen.

f. EEG

Die wöchentlichen EEG-Befunde wichen in den meisten Fällen nicht von der Norm ab. Normvarianten traten in beiden Gruppen sowohl vor, als auch am Ende der Behandlung auf. Dies war bei der 3 mg Gruppe 4 mal am Tag 0, 3 mal am Tag +10, und 2 mal am Tag +20, bei der 12 mg Gruppe je 1 mal an den Tagen 0,+10 und +20 der Fall. Abnorme Befunde wurden bei der 3 mg Gruppe 1 mal am Tag 0 und je 2 mal an den Tagen +10 und +20 beobachtet, bei der 12 mg Gruppe nur 1 mal vor der Behandlung (vgl Tabelle 10).

Tabelle 10: EEG-Befunde

	3 mg Gruppe			12 mg Gruppe		
Patient	0	10	20	0	10	20
1	1	–	–	9	9	9
2	1	2	1	2	0	0
3	0	0	0	0	0	0
4	1	2	1	0	0	0
5	0	2	0	1	0	0
6	0	0	0	–	0	0
7	0	0	0	0	0	–
8	0	0	2	0	0	0
9	2	1	–	–	1	1
10	1	1	1			

0 = ohne Befund 1 = Normvariante
2 = abnorm 9 = EEG verweigert
– = EEG nicht aufgenommen

Die unregelmäßige Verteilung der pathologischen Befunde, zum Teil fehlende oder verweigerte Kontrollen sowie die kleine Zahl der beobachteten Patienten ließen keinen Zusammenhang für das Auftreten von EEG-Varianten erkennen.

9. Blutroutine und Urinkontrolle

Die wöchentlichen Blut- und Urinkontrollen blieben bei allen Patienten der beiden Gruppen im Bereich der Norm. Es traten weder Leukopenien noch Leukozytosen auf. Auch das Differentialblutbild enthielt keine auffälligen Schwankungen. Ebenso gab es keinen einzigen Fall von Cholestase, Bilirubin blieb immer unter 1 mg%. Bei einer Patientin der 3 mg Gruppe erhöhten sich GOT und GPT etwas.

III. Prolaktin- und Benperidolplasmaspiegel

1. Prolaktinserumspiegel

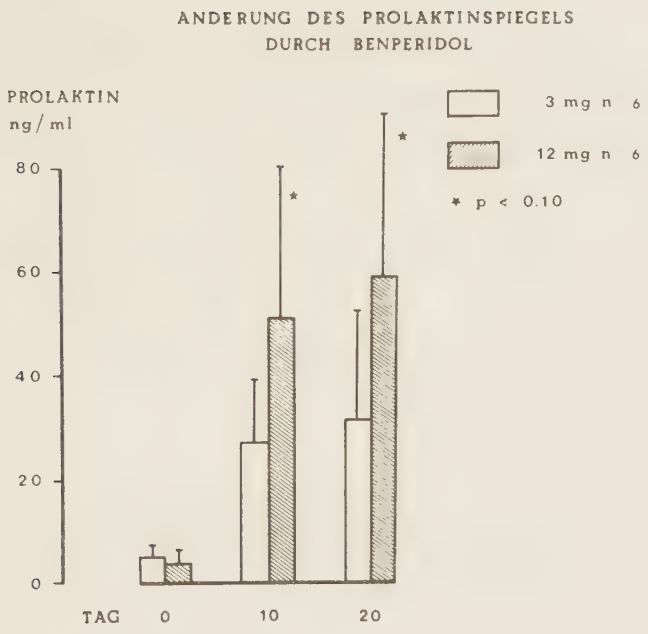
Um einen weiteren Parameter für die dopaminrezeptorblockierende Wirksamkeit beider Dosierungen von Benperidol zu erfassen, wurde der Prolaktinplasmaspiegel an den Tagen 0, 10 und 20 mittels Radioimmunoassay bestimmt. Hierbei zeigten sich bei beiden Dosierungen Unterschiede hinsichtlich des zeitlichen Verlaufs und des Effekts bei Männern und Frauen.

a. Dosisgruppenvergleich

Betrachtet man bei beiden Gruppen 6 unvorbehandelte Patienten, jeweils 4 Frauen und 2 Männer, die Änderung des Prolaktinspiegels, so war dessen Anstieg sowohl vom Tag 0 auf Tag 10, als auch vom Tag 0 auf Tag 20 auf dem 1% Niveau signifikant, wobei die Prolaktinwerte der 12 mg Gruppe höher waren (vgl. Tab. 11 sowie Abb. 15).

Tabelle 11: Mittlerer Prolaktinserumspiegel unvorbehandelter Patienten

	3 mg Gruppe n = 6		12 mg Gruppe n = 6	
Tag	Mittelwert	Standardabweichung	Mittelwert	Standardabweichung
0	5,2 ng/ml	2,4 ng/ml	4,0 ng/ml	0,4 ng/ml
10	27,4 ng/ml	11,5 ng/ml	51,2 ng/ml	26,6 ng/ml
20	31,7 ng/ml	20,6 ng/ml	59,5 ng/ml	20,6 ng/ml



- Abbildung 15 -

Benperidol 3 und 12 mg - Änderung des Prolaktinplasmaspiegels bei 20-tägiger Therapie.

Signifikanter Anstieg ($p < 0,01$) vom Tag 0 - 10, sowie Tag 0 - 20 bei beiden Dosisgruppen (Wilcoxon-Test für paarige Stichproben).

b. Geschlechtsspezifischer Vergleich

Die zusätzliche Unterscheidung nach dem Geschlecht in beiden Gruppen, wobei bei der 3 mg Gruppe am Tag 10 6 Männer und 5 Frauen und bei der 12 mg Gruppe 7 Männer und 8 Frauen ausgewertet wurden, ergab folgende Ergebnisse:
Am Tag 10 lagen die Prolaktinmittelwerte jeder Dosierungsgruppe signifikant ($p < 0,05$) höher als am Tag 0.
Beim Vergleich des Prolaktinspiegels von Männern und Frauen ergaben sich bei den Frauen signifikant höhere Werte, und zwar bei der 3 mg Gruppe auf dem 5% Niveau und bei der 12 mg Gruppe auf dem 1% Niveau.
Am Tag 20, bei etwas veränderter Patientenzusammensetzung, ergaben sich in allen Punkten die gleichen Resultate wie am Tag 10, bis auf die Tatsache, daß der Unterschied zwischen Männern und Frauen der 12 mg Gruppe nur mehr auf dem 5% Niveau signifikant war.
Es zeigte sich also, daß Frauen mit einem signifikant höherem Prolaktinspiegelanstieg als Männer reagieren, unabhängig von der Dosierung.

2. Benperidol Plasmaspiegel

An den Tagen 10 und 20 wurde mittels Radioimmunoassay der Benperidolplasmaspiegel bestimmt. Die Höhe des Benperidolplasmaspiegels ist neben der verabreichten Dosis abhängig von zahlreichen individuellen Faktoren, wie Körpergewicht, Resorption, Metabolismus und Ausscheidung. Er ist das Maß für die im Blutkreislauf erreichte Konzentration der applizierten Benperidolmenge.

Die tatsächliche durchschnittliche Dosierung von Benperidol war mit 3 bzw. 12 mg über den Untersuchungszeitraum weitgehend konstant (vgl. Tabelle 12)

Tabelle 12: Durchschnittliche Dosierung Benperidol pro Patient und Tag

3 mg Gruppe			12 mg Gruppe		
Patient	Mittelwert	Standardabweichung	Patient	Mittelwert	Standardabweichung
1	3,05	0,97	1	12,00	0
2	3,00	0	2	12,00	0
3	3,00	0	3	12,00	0
4	3,40	1,27	4	12,00	0
5	3,00	0	5	12,00	0
6	3,20	0,89	6	11,75	1,11
7	3,00	0	7	12,20	1,7
8	3,00	0	8	12,25	0,79
9	3,00	0	9	12,00	0
10	3,00	0			
Durchschnitt	3,06	1,62	Durchschnitt	12,02	0,72

a. unvorbehandelte Patienten

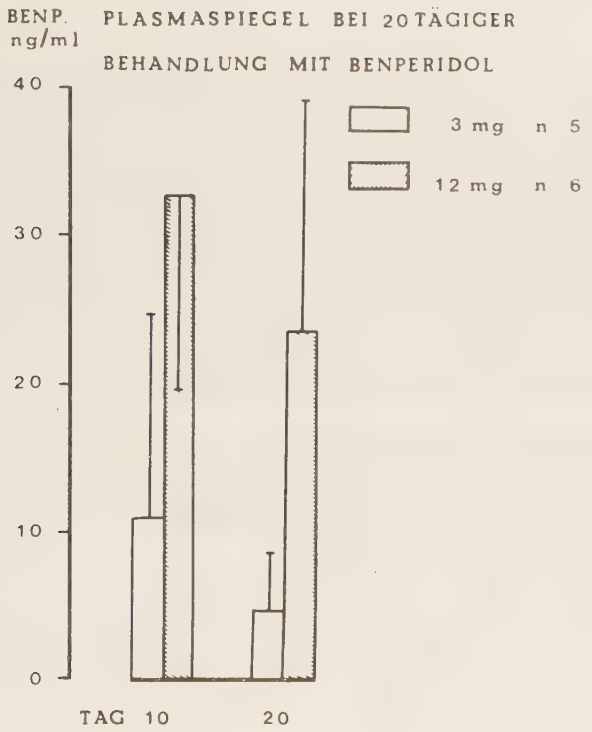
Für die Untersuchung des Benperidolplasmaspiegels standen in der 3 mg Gruppe 5 Patienten und in der 12 mg Gruppe 6 Patienten, die unvorbehandelt waren, zur Verfügung.
Der Spiegel war am Tag 10 der Untersuchung bei der 12 mg Gruppe im Durchschnitt 4 mal so hoch, wie bei der mit 3 mg behandelten Gruppe. Bemerkenswert war zudem, daß der Plasmaspiegel trotz weiterhin konstanter Dosierung vom Tag 10 auf den Tag 20 wieder abfiel (vgl. Abb. 16 und Tab. 13). Hieraus können sicher noch keine pharmakokinetischen Schlüsse gezogen werden, wenngleich eine mögliche Enzyminduktion als Erklärung naheliegt. Die Daten zeigen jedoch, daß bei höherer Dosierung im Durchschnitt auch ein höherer Benperidolplasmaspiegel zu erwarten ist.

Tabelle 13: Mittlerer Benperidolplasmaspiegel unvorbehandelter Patienten

Tag	3 mg Gruppe n = 5		12 mg Gruppe n = 6	
	Mittelwert	Standardabweichung	Mittelwert	Standardabweichung
10	11,0 ng/ml	14,5 ng/ml	32,7 ng/ml	13,3 ng/ml
20	4,7 ng/ml	3,7 ng/ml	23,6 ng/ml	15,4 ng/ml

b. Vorbehandelte Patienten

Um den Plasmaspiegel noch unter einer größeren Zahl von Patienten auszuwerten, wurden auch die vorbehandelten Patienten und diejenigen Patienten, bei denen die Dosierung nicht durchgehend 3 oder 12 mg betrug, deren Dosierung sich aber im Bereich der mittleren oder hohen Dosierung bewegte, miteinbezogen. Dies ergab eine Gruppe von 23 Patienten, 11 mit eher mittlerer, 12 mit eher hoher Dosierung. Es wurde wiederum die verabreichte Menge Benperidol pro kg Körpergewicht mit dem erreichten Plasmaspiegel verglichen. Die Ergebnisse dieser vergrößerten Gruppe unterschieden sich nicht von denjenigen der kleineren unvorbehandelten Gruppe. Eine weitere Auswertung ergab, daß ein Zusammenhang zwischen der Höhe des Plasmaspiegels und dem Lebensalter für beide Gruppen nicht herzustellen war.



- Abbildung 16 -

Benperidol 3 und 12 mg - Benperidolplasmaspiegel bei 20-tägiger Therapie.

Der Benperidolplasmaspiegel war am Tag 10 bei der 12 mg Gruppe ca. 4 x so hoch wie bei der 3 mg Gruppe, fiel jedoch bei konstanter Dosierung bei beiden Dosisgruppen bis zum Tag 20 etwas ab.

IV. Korrelationen

Trotz der kleinen Patientenzahlen in beiden Dosierungsgruppen wurde versucht zwischen den jeweiligen Ergebnissen Beziehungen herzustellen (vgl. Tabelle 14), wobei beide Gruppen zusammengefaßt wurden. Bei diesen 11 Patienten konnten zwischen Plasmaspiegel einerseits, Psychopathologie, extrapyramidalmotorischen Nebenwirkungen und dem Prolaktinanstieg andererseits, keine signifikanten Zusammenhänge gefunden werden. Ebenso gelang es nicht eine Korrelation zwischen dem Anstieg des Prolaktinserumspiegels und den psychopathologischen, sowie den extrapyramidalmotorischen Veränderungen nachzuweisen.
Auch die Frage ob, psychopathologische Besserung und extrapyramidalmotorische Störungen parallel auftreten, konnte nicht bestätigt werden.

Tabelle 14: Korrelationsversuche der untersuchten Parameter

Parameter 1	Parameter 2	Signifikanz
Plasmaspiegel	Psychopathologie	n.s.
Plasmaspiegel	EPMS	n.s.
Plasmaspiegel	Prolaktin	n.s.
Prolaktin	EPMS	n.s.
Prolaktin	Psychopathologie	n.s.
EPMS	Psychopathologie	n.s.

D. BEWERTUNG DER ERGEBNISSE

I. Psychopathologie

In der Untersuchung wurde eine mittlere Dosierung des Neuroleptikums Benperidol in einer Doppelblindstudie mit einer vierfach höheren Dosierung an Patienten mit einem paranoid-halluzinatorischen Syndrom verglichen. Bei der hier mittelfristigen Behandlungsdauer zeigte die höhere Dosierung keine bessere Wirkung auf die psychotische Symptomatik, als die mittlere Dosierung. Selbst bei Syndromen, bei denen nach allgemeinem klinischen Eindruck eine rasche Besserung erwartet werden konnte, z.B. dem katatonen, dem manischen und dem Hostilitätssyndrom, wie OLLENDORF (73), BASTIE (10), OLDHAM (72), RIFKIN (82), SANGIOVANNI (87) in mittelfristigen Studien bei akut erregten und akut schizophrenen Patienten dokumentierten, wirkten die beiden verglichenen Benperidol-Dosierungen nicht unterschiedlich.
Unser Ergebnis deckt sich mit den Beobachtungen bei akuten bzw. dekompensierten Patienten von WIJSENBECK (104), ANDERSON (2) und ERIKSEN (40), die ebenfalls keinen Unterschied der Wirkung einer hohen und einer Standard-Dosierung eines Neuroleptikums auf die psychopathologischen Phänomene feststellen konnten.

II. Nebenwirkungen

WIJSENBECK (104) und ANDERSEN (2) stellten hinsichtlich der Nebenwirkungen keine Unterschiede zwischen einer hohen und einer mittleren Neuroleptikumdosis fest. In unserer Studie waren jedoch die extrapyramidalmotorischen Störungen bei der höheren Dosierung bei verschiedenen überprüften Parametern des öfteren signifikant höher.
Biperiden wurde bei den 12 mg Patienten häufiger und höher dosiert verabreicht. Ebenfalls trat bei diesem Kollektiv eine stärker ausgeprägte Dyskinesie auf. Die Akathisie stieg sogar signifikant an. Das nach der Websterskala beurteilte Parkinsonoid ergab bei der 3 mg Gruppe einen signifikanten Anstieg bis zum 10. Behandlungstag, während die 12 mg Gruppe einen signifikanten Anstieg sowohl vom Beginn, als auch vom Tag 10 bis zum Tag 20 aufwies. Beim Vergleich der beiden Dosisgruppen ergab sich am Ende der Behandlung ein signifikant höherer Wert bei der hochdosierten Gruppe. Bei der Bewertung nach der Simpsonskala war der Anstieg bei beiden Dosisgruppen bis zum Tag 20 signifikant, die hochdosiert behandelten Patienten hatten jedoch erst am 23. Tag eine signifikant stärkere Symptomatik. Bei der Betrachtung des Tremors für sich, war bei der 12 mg Gruppe der Anstieg bis zum Tag 10 signifikant. Beim Vergleich an den Kontrolltagen während der Therapie war der Tremor der 12 mg Gruppe jedesmal signifikant höher als bei der 3 mg Gruppe.
Das mit Erhöhung der Dosis verstärkte Auftreten der Extrapyramidalsymptomatik wird auch in Studien von PRIEN (76) und (77), CLARK (25), BROTMAN (19) und DE BUCK (32), allerdings bei chronisch schizophrenen Patienten, beschrieben. Bei akut Kranken fand QUITKIN (81) eine dosisabhängig verstärkt auftretende Akinesie.
Auffällig ist also bei unserer Studie, daß selbst bei einer Betrachtung von nur 3 Wochen schon eindeutig stärkere extrapyramidalmotorische Störungen bei der hohen Dosierung aufgetreten waren.

Diese Beobachtung trifft auch für die unerwünschten vegetativen und gastrointestinalen Begleiterscheinungen zu, wobei die 12 mg Gruppe nach den ersten Tagen ständig über der 3 mg Gruppe lag, wenngleich dieser Unterschied nur einmal (6. Behandlungstag) statistisch signifikant war. Dies wird auch bestätigt durch die bereits oben erwähnten Untersuchungen von PRIEN (76), ITIL (53) und DE BUCK (32).

Bei der Überprüfung der physiologischen Parameter fielen orthostatische Beschwerden bei beiden Gruppen auf. Bei der 3 mg Gruppe sank sowohl der systolische, als auch der diastolische Blutdruck in den ersten 10 Behandlungstagen signifkant ab. Obwohl

die Blutdrucksenkung bei der 12 mg Gruppe nicht so ausgeprägt war, kann nicht eindeutig auf eine geringere Kreislaufauswirkung der hohen Dosis geschlossen werden, da 2 Patienten aus der hochdosiert behandelten Gruppe, jeweils wegen Kollaps, bzw. wegen Kreislaufstörungen die Behandlung abbrechen mußten.
Eine Zunahme des Körpergewichts war bei beiden Dosisgruppen zu verzeichnen, die für die 3 mg Gruppe am 20. Behandlungstag signifikant war. Eine Veränderung der Körpertemperatur war bei beiden Gruppen nicht zu registrieren. Die EKG und EEG-Befunde wiesen dosis-, sowie terminunabhängige Normvarianten auf.
Systematische Blutbildveränderungen wurden nicht beobachtet.

III. Biochemie

Ausgehend von der Annahme der dopaminrezeptorblockierenden Wirkung von Neuroleptika, wurde auch der Prolaktinserumspiegel geprüft. Bei beiden Dosisgruppen hatte sich ein hochsignifikanter ($p < 0,01$) Anstieg des Prolaktinserumspiegels vom Tag 0 bis zum Tag 10, bzw. bis zum Tag 20 errechnet, wobei die Werte bei der 12 mg Gruppe insgesamt höher lagen. Der nach Geschlechtern getrennt vorgenommene Vergleich beider Gruppen ergab, daß Frauen mit einem signifikant höheren Prolaktinanstieg reagierten als Männer. Zu einem ähnlichen Ergebnis war WODE-HELGODT (105) gekommen, die in einer kontrollierten Studie Prolaktinplasma- und Prolaktinliquorspiegel bestimmt hatte. KOLAKOWSKA (59) fand dagegen keinen dosisabhängigen Anstieg des Prolaktins, jedoch ebenfalls einen geschlechtspezifischen Unterschied. Einen höheren Prolaktinanstieg bei Frauen stellten auch BEUMONT (13), MELTZER (68) und CLEMENS (26) fest. Diese höhere Empfindlichkeit des Prolaktinsystems bei Frauen, die in unserer Untersuchung alle im fertilen Alter waren, könnte nach SAR (88), DE RIVERA (36) und WIEDEMANN (103) mit dem höheren Östrogenspiegel in Verbindung zu bringen sein. Die Frage, ob ein höherer Prolaktinspiegel eine bessere antipsychotische Wirksamkeit bedingt, und ob damit Frauen auf eine antipsychotische Therapie besser ansprechen als Männer, ist in der Literatur noch nicht speziell untersucht worden.

Die individuell beeinflußte pharmakokinetische Reaktion für Neuroleptika ist bekannt (CURRY (29), FORSMAN (43)). BRÄU (18) stellte eine lineare Korrelation zwischen Plasmaspiegel und Höhe der Dosis fest, während KOLAKOWSKA (60) breit gestreute Effekte fand. Um zu sehen wie hoch die tatsächlich wirksame Konzentration von Benperidol war, und davon ausgehend auch die durch das Medikament hervorgerufenen Effekte untereinander in Beziehung setzen zu können, wurde der Benperidolplasmaspiegel zu Beginn, Mitte und Ende des Untersuchungszeitraums bestimmt. Dabei zeigte sich bei den mit der 12 mg Dosis behandelten Patienten ein durchschnittlich 4 mal so hoher Plasmaspiegel, als bei den mit 3 mg behandelten Patienten. Wir konnten also davon ausgehen, daß die verabreichte Dosis auch den erwarteten höheren Plasmaspiegel hervorrief. Dieses Ergebnis voraussetzend konnten die Beziehungen zwischen dem Plasmaspiegel und seinen Effekten sinnvoll zu einem Dosisvergleich herangezogen werden.

IV Korrelationen

Eine Besserung der psychopathologischen Symptomatik war bei unserer Untersuchung nicht von der Höhe des Plasmaspiegels abhängig. Während CLARK (25), RIVERA-KALIMLIM (84), SINGH (95), sowie WODE-HELGODT (106) eine dosisabhängige negative Korrelation von der Höhe des Plasmaspiegels und der Schwere der Symptomatik feststellten, konnte FORSMAN (43) wie wir keine Beziehung zwischen Plasmaspiegelhöhe und antipsychotischer Wirkung erkennen. Allerdings ist zu bemerken, daß SINGH (95) erst gegen Ende einer 16-wöchigen Studie eine Beziehung zwischen Beeinflussung der Psychosymptomatik und Plasmaspiegelhöhe herstellen konnte. Doch steht letzteres Ergebnis für unsere Fragestellung, die um kürzere Klinikaufenthalte bemüht ist, nicht in aktuellem Zusammenhang.

Einen Zusammenhang zwischen Benperidolplasmaspiegelhöhe und Ausprägung der extrapyramidalmotorischen Symptomatik, der in unserer Studie durchaus wahrscheinlich gewesen wäre, konnten wir ebenso wie KOLAKOWSKA (60) nicht bestätigen. Dagegen konnte RIVERA-KALIMLIM (84) eine dosisabhängige Korrelation, sowohl nach 2, als auch nach 4 Wochen Neuroleptikatherapie erbringen.

Wir konnten keine statistisch signifikante Beziehung zwischen der Höhe des Benperidolplasmaspiegels und des Prolaktinserumspiegels nachweisen. Dagegen stellten KOLAKOWSKA (59) und WODE-HELGODT (105) einen signifikanten Zusammenhang beider Parameter bei beiden Geschlechtern her, bei Messungen sowohl im Plasma, als auch im Liquor. Ebenso fand KOLAKOWSKA (59) eine Korrelation zwischen Plasmaspiegelhöhe des verabreichten Neuroleptikums und Prolaktinplasmaspiegel.

Den von MELTZER (67) und SIRIS (96) beschriebenen Zusammenhang zwischen Prolaktinspiegelhöhe und der psychopathologischen Besserung konnten wir in unserer Studie, ebenso wie KOLAKOWSKA (59) statistisch nicht verifizieren.

Die in Beziehung zum Prolaktinspiegel und Neuroleptikumplasmaspiegel höhere EPMS-Symptomatik, die KOLAKOWSKA (60) bei akut erkrankten Patienten festgestellt hatte, ließ sich in unserer Studie nicht korrelieren. Auch zwischen der Stärke der EPMS-Nebenwirkungen und der klinischen Besserung der Psychopathologie ergab sich kein Zusammenhang.

In unserer Studie konnte also, ausgehend von der dopaminrezeptorblockierenden Wirkung der Neuroleptika auf das tuberoinfundibuläre System, keine enge gleichsinnige Wirkung auf das mesolimbische und nigrostriäre System bestätigt werden.

V. Abschließende Bewertung

Aufgrund der kleinen Anzahl der untersuchten Patienten muß darauf hingewiesen werden, daß alle nicht signifikanten Ergebnisse nur sehr schwer beurteilt werden können. Außerdem muß bei der Betrachtung der Ergebnisse berücksichtigt werden, daß die meisten Ratings, wenn auch auf gewissen Übereinkünften basierend, so doch aufgrund subjektiver Beurteilung zustande kamen und somit nur einen ungefähren Eindruck der jeweiligen Symptomatik vermitteln konnten. So wird besonders die Ausprägung eines Symptoms von den Ratern nicht unbedingt gleich hoch eingestuft. Den direkten Vergleich erschwerte auch die Varianz der in den Bewertungsskalen gemessenen psychotischen Symptomatik zwischen den einzelnen Patienten, sowie deren unterschiedliche Reaktionen. So kamen bei der niedrigen Anzahl der untersuchten Patienten geringe Unterschiede, d.h. auch geringe Besserungen unter hoher Dosierung nicht deutlich zum Tragen. Wenn man aber von der in unserer Studie gemachten Beobachtung ausgeht, daß durch die hohe Dosierung statistisch signifikant mehr Nebenwirkungen auftreten, und dies schon bei einem kleinen Patientenkollektiv deutlich wird, eine schnellere und bessere Beeinflussung der psychotischen Symptomatik jedoch nicht gesehen wurde, scheint es nicht erstrebenswert eine hohe Dosierung im Hinblick auf eine eventuelle geringe Besserung bei einem größeren Kollektiv zu untersuchen.

Aus den Ergebnissen dieser Studie lassen sich keine endgültigen Dosierungsvorschriften mit Benperidol bezüglich der Behandlung psychotischer Patienten ableiten. Die Aussagen in der Literatur ergeben bisher ebenfalls kein einheitliches Bild.

Es empfiehlt sich daher eher mit einer mittleren Dosierung die Behandlung zu beginnen und entsprechend der individuellen Reaktion des Patienten die Dosis zu variieren.

E. ZUSAMMENFASSUNG

Doppelblindstudie einer mittleren gegen eine hohe Dosierung von Benperidol bei der Behandlung schizophrener Syndrome.

Ausgehend von der in den letzten Jahren in der Literatur immer wieder diskutierten Frage, ob hochdosierte Neuroleptikagaben eine effektivere und schnellere Remission der Psychose und damit auch einen kürzeren Klinikaufenthalt bedingen, wurde in einer Doppelblindstudie eine mittlere gegen eine hohe Dosierung von Benperidol an Patienten mit einem paranoid-halluzinatorischen Syndrom verglichen.

32 Patienten wurden in die Studie aufgenommen und zufällig mit 3 oder 12 mg Benperidol behandelt, wobei die Dosis weder Ärzten noch Patienten bekannt war. Am Ende der 20-tägigen Behandlung waren 19 Patienten mit gleicher Dosierung behandelt worden, und zwar 10 Patienten mit 3 mg und 9 Patienten mit 12 mg.
Der psychpathologische Befund war mit der AMP-III Skala an den Tagen -2, 0, 2, 4, 6, 10, 15, 20, 22, 23 dokumentiert worden. Gleichzeitig fand eine Beurteilung der Extrapyramidal-Symptomatik an Hand der Skalen von Simpson und Webster und auf eigenen Untersuchungsbögen, sowie eine Erfassung der vegetativen Begleitwirkungen statt.
Temperatur, Blutdruck und Puls wurden täglich gemessen, das Körpergewicht wöchentlich überprüft.
Blutchemische Kontrolluntersuchungen, Urinsedimentüberprüfungen, sowie Bestimmungen von Prolaktinserum- und Benperidolplasmaspiegel wurden an den Tagen 0, 10, 20 vorgenommen. An den gleichen Tagen wurden auch EEG- und EKG-Untersuchungen durchgeführt.

Unter beiden Dosierungen kam es zu einer Reduktion der psychotischen Symptomatik. Die Abnahme der Symptomausprägung war deutlich bis zum Tag 6. Bis zum Tag 20 war die Besserung nur noch unwesentlich. Der Zeitverlauf war für beide Gruppen gleich, ebenso war die Varianzanalyse des Zeitverlaufs statistisch signifikant ($p < 0,01$). Ein Unterschied zwischen beiden Gruppen konnte statistisch nicht gesichert werden.
Die EPMS-Symptomatik war bei beiden Gruppen vorhanden, jedoch bei der 12 mg Gruppe häufiger und intensiver. Besonders gegen Ende des Untersuchungszeitraumes war das Parkinsonoid, gemessen an den Skalen von Simpson und Webster, sowie Tremor und Akathisie signifikant ($p < 0,05$) erhöht. Das Symptom Tremor war bei der hochdosierten Gruppe an allen Beobachtungstagen, außer am Tag 0, signifikant höher ($p < 0,05$), als bei der anderen Gruppe.
Die vegetativen Irritationen waren bei der 12 mg Gruppe stärker

ausgeprägt, signifikant war der Unterschied jedoch nur am 6. Tag ($p < 0,05$). Ebenso waren gastrointestinale Beschwerden bei den hochdosiert Behandelten häufiger.
Orthostatische Beschwerden traten bei beiden Gruppen auf. Es wurde eine Zunahme des Körpergewichts verzeichnet, die bei der 3 mg Gruppe signifikant ($p < 0,05$) war. Aus der täglich gemessenen Körpertemperatur ließ sich keine Tendenz ableiten. Auffällige Veränderungen von EEG, EKG, Blutroutine- und Urinkontrollen waren nicht zu sehen.
Der Prolaktinplasmaspiegelanstieg bei unvorbehandelten Patienten war bei beiden Gruppen von Beginn, sowohl bis zum Tag 10, als auch bis zum Tag 20 signifikant ($p < 0,01$). Bei der Unterscheidung nach Geschlechtern ergab sich für die Frauen ein signifikant ($p < 0,05$) höherer Anstieg als für Männer bei beiden Gruppen.
Der Benperidolplasmaspiegel war bei den mit 12 mg behandelten Patienten am Tag 10 ca. 4 mal höher als bei der 3 mg Gruppe, sank jedoch bis zum Tag 20 wiederum etwas ab.
Die trotz der kleinen Patientenzahl durchgeführten Korrelationsversuche zwischen Benperidolplasmaspiegel, Prolaktinserumspiegel, Psychopathologie und EPMS zeigten keine statistisch signifikanten Zusammenhänge.

Die Wirkung einer Benperidoldosis von 3 mg und 12 mg zeigte bei einer 3-wöchigen Beobachtungsdauer keinen Unterschied in ihrem Einfluß auf die Psychopathologie paranoid-halluzinatorischer Patienten. Es traten jedoch bei der höher dosierten Patientengruppe häufigere und stärkere Nebenwirkungen auf, insbesondere im extrapyramidalmotorischen Bereich. Zur Behandlung einer paranoid-halluzinatorischen Psychose dürfte nach unseren Ergebnissen die mittlere Dosis von 3 mg ausreichend sein.

F. LITERATURVERZEICHNIS

1. Achaintre, A. et al.:
Appreciations sur l'action du Ben-péridol.
Le Journal de Medecine de Lyon 12 (1965), 2-4.

2. Anderson, W.H. et al.:
Rapid Treatment of Acute Psychosis.
Am. J. Psychiat. 133 (1976), 1075-1078.

3. Arbeitsgemeinschaft für Methodik und Dokumentation in der Psychiatrie:
Das AMP-System.
2. Aufl., Springer-Verlag, Berlin 1972.

4. Assicot, M. et al.:
Notes préleminaires sur l'étude d'un nouveau dérivé des Butyrophénones: Le 8089 C.B. ou Benzpéridol.
Revue de Neuropsychiatrie de l'Ouest 13 (1966), 61-75.

5. Ayd, F. J.:
Comparative trial of low dose Haloperidol and Fluphenazine in office patients.
Dis. Nerv. Syst. 33 (1972), 192-195.

6. Ayd, F. J.:
Do antiparkinson drugs interfere with the therapeutic effects of neuroleptics?
Intern. Drug Therapy Newsletter Vol 9 No 8 (10/1974), 29-30.

7. Baer, R.:
Beitrag zur Frage psychopathologischer Indikationen für die Behandlung mit hochpotenten Neuroleptika.
Int. Pharmaco-psychiat. 3 (1969), 186-195.

8. Barre, R. et al.:
Expérimentation clinique du Benpéridol.
L'encéphale, 57 (1968), 353-366.

9. Basset, J. et al.:
Utilisation du Benpéridol en milieu psychiatrique hospitalier.
Société Medico-Psychologique, Séance du 20 Mars 1967.
Pages 568 - 572.

10. Bastie, Y. et al.:
Cure d'Haloperidol à fortes doses
L'Ouest Médical 7 (1967), 485-488.

11. Baumann, U.:
Diagnostische Differenzierungsfähigkeit von Psychopathologie-Skalen.
Arch. Psychiat. Nervenkr. 219 (1974), 89-103.

12. Benkert, O.; Hippius, H.:
Psychiatrische Pharmakotherapie.
Springer Verlag, Berlin 1976.

13. Beumont, P. J. V. et al.:
The effect of phenothiazines on endocrine function:
II. Effects in men and post-menopausal women.
Brit. J. Psychiat. 124 (1974), 420-430.

14. Bjerkenstedt, L. et al.:
Effects of melperone and thiotixene on prolactin levels in plasma and cerebrospinal fluid of psychotic women.
Arch. Psychiat. Neurol. Sci. 1977.

15. Bishop, M.P. et al.:
A controlled evaluation of Butaperazine in chronic schizophrenic patients.
Dis. Nerv. Syst. 25 (1964), 674-683.

16. Bobon, J. et al.:
Un neuroleptique à effets hypnique et akinétique prépondérants: le Benzpéridol
Acta Neurol. Psychiat. Belg. 62 (1962), 566-576.

17. Bolvig Hansen, L. et al.:
Plasma levels of perphenazine and its major metabolites during simultaneous treatment with anticholinergic drugs
Br. J. Clin. Pharmac. 7 (1979), 75-80.

18. Bräu, H. et al.:
Beziehungen zwischen Wirkungen und Plasmaspiegel von Clozapin.
Drug Res. 28(II) Heft 8 (1978), 1300.

19. Brotman, R.K. et al.:
Butaperazine in chronic schizophrenic patients: A double-blind studie.
Curr. ther. Res. 11 (1969), 5-8.

20. Broussolle, P. et al.:
Impressions cliniques tirées de 80 cures de Ben-péridol.
Le Journal de Médecine de Lyon, (3/1965), 5-6.

21. Cahen-Dampt et al.:
Les résultats thérapeutiques du Frénactil sur une population féminine.
Journal des Médecins du Nord et de l'Est - No 9 - 11/196.

22. Carrier, J. et al.:
Les indications d'une nouvelle Butyrophénone: Le Benpéridol.
Cahier Médicaux Lyonnais, T.42, No 24, 20.10.1966
Page 1801.

23. Carscallen, H. B. et al.:
High dosage trifluoperazine in schizophrenia.
Canad. Psychiat. Ass. J. 13 (1968), 459-461.

24. Chatagnon, P.A. et al.:
Le 8089 C.G. (butyrophénone fluorée) dans les états d'agitation psycho-motrice et dans les troubles caractériels à tous les âges (à l'exeption de l'enfance)
Ann. Médico-psychol. 122 (1964), 809-816.

25. Clark, M.L. et al.:
Chlorpromazine in chronic schizophrenia: Behavioral dose-response relationships.
Psychpharmacologia 18 (1970), 260-270.

26. Clemens, J. A. et al.:
Antipsychotic drugs stimulate prolactin release.
Psychopharmacologia (Berl.) 40 (1974), 123-127.

27. Collard, J. et al.:
Benpéridol et placebo: une étude 'double blind' chez les névrosés en traitement ambulatoire.
Acta Neurol. Psych. Belg. 64 (1964), 353-355.

28. Curry, S. H. et al.:
Plasma levels of chlorpromazine and some of its relatively non-polar metabolites in psychatric patients.
Life Sci. 7 (1968), 9-17.

29. Curry, S. H. et al.:
Factors affecting chlorpromazine plasma levels in psychiatric patients.
Arch. Gen. Psychiat. 22 (1970), 209-214.

30. Davis, J.M.:
Doses equivalences of the antipsychotic drugs.
J. Psychiat. Res. 11 (1974), 65-69.

31. Deberdt, R.:
Le benpéridol (R 4584) dans le traitement des délits sexuels.
Acta Psychiat. Belg. 71 (1971), 396-413.

32. De Buck, R. P.:
The relative safety and efficacy of high and low dose administration of Fluphenazine HCl to psychotic patients.
Presented at C.J.N.P. Congress, Copenhagen 1972.
Zitiert nach Psychopharmacologia 29 (1973), 221-230.

33. Degwitz, R.:
Leitfaden der Psychopharmakologie.
Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart 1967.

34. Denzel, H. A.:
High-dose Fluphenazine without apparent toxicity.
Am. J. Psychiat. 123 (1967), 1303-1304.

35. Dencker, S. J.:
Scandinavian experiences with Flupenthixol Decanoate 10%
Psychiat. Symposium Lundbeck, Kopenhagen 1976.

36. De Rivera, J. L. et al.:
Effects of acute and chronic neuroleptic therapy on
serum prolactin levels in males and females of
different age groups.
Clinical Endocrinology 5 (1976), 273-283.

37. Digo, R. et al.:
Utilisation d'une nouvelle Butyrophénone dans un service
psychiatrique: Esquisse d'une étude différentielle.
L'Encéphale 56 (1967), 75-91.

38. Di Vittorio, M.:
Etude clinique du Benzpéridol en Pédiatrie.
L'Information Thérapeutique, 9(2) (12/1964), 16-19.

39. Donlon, P. T.:
High dosage neuroleptic therapy.
Int. Pharmacopsychiat. 11 (1976), 235-245.

40. Ericksen, S.E. et al.:
Haloperidol dose, plasma level and response.
World Congress Psych. 1977.

41. Field, L.H.:
Benperidol in the treatment of sexual offenders.
Medicine Sci. Law Vol. 13, No 3 (7/1973), 195-196.

42. Flügel, K.A. et al.:
Klinische Erfahrungen mit dem Butyrophenon Benperidol
Arzneim.-Forsch. 17 (1967), 483-485.

43. Forsman, A. and Öhman, R.:
Pharmacokinetic studies on haloperidol in man.
Curr. Ther. Res. 20 (1976), 319-336.

44. Frantz, A. G. et al.:
Prolactin: Evidence that it is separate from groth hormon in human blood.
Science 170 (1970), 527.

45. Gerlach, J.:
Antipsychotische Behandlung mit Neuroleptika in sehr hohen Dosen.
Übersetzung aus Ugeskrift for Laeger 139 (1977), 959-961.

46. Gruen, P. H. et al.:
Prolactin responses to neuroleptics in normal and schizophrenic subjects.
Archives of General Psychiatry 35 (1978), 108-116.

47. Guyotat, M.M. et al.:
Expérimentation clinique du Ben-péridol.
Le Journal de Médecine de Lyon 12 (3/1965), 411-417.

48. Haase, H.-J. et al.:
Klinisch-neuroleptische Prüfungen am Beispiel der Butyrophenonderivate Benzperidol und Spiroperidol.
Psychopharmacologia 6 (1964), 435-452.

49. Haase, H. J.:
Therapie mit Psychopharmaka und anderen psychtropen Medikamenten.
Schattauer Verlag, Stuttgart 1972.

50 Hamouz, W. et al.:
Für und Wider die hochdosierte Neuroleptikabehandlung bei der Schizophrenie.
Sonderdruck aus 4. Steinhofer Symposium, Wien 9/1978.

51. Heinemann, L.G. et al.:
Quantitative EEG changes during high and low dosage Fluphenazine Hydrochloride treatment.
Int. Pharmacopsychiat. 4 (1970), 43-52.

52. Heinrich, K.:
Psychopharmaka in Klinik und Praxis.
Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1976.

53. Itil, T.M. et al.:
Treatment of resistant schizophrenics with extrem high dosage Fluphenazine Hydrochloride.
Psychosomatics 11 (1970), 456-463.

54. Itil, T.M. et al.:
Clinical and quantitative EEG changes at different dosage levels of Fluphenazine treatment.
Acta. Psychiatr. Scand. 47 (1971), 440-451.

55. Juillet, P. et al.:
Le Benpéridol - Données neurophysiologiques, Commentaires et indications cliniques.
Gazette des Hopitaux 9 (1967), 425-428.

56. Ketai, R.:
High dosage and versatile drug therapy with treatment-resistant psychotic patients.
Hosp. Community Psych. 27 (1976), 37-39.

57. Koch-Weser, J.:
Serum drug concentrations as therapeutic guides.
Medical Intelligence Koch-Weser 5 (1972), 227-229.

58. Koenig, J.I. et al.:
Stimulation by Prolactin secretion by Morphine:
Role of the central serotonergic system.
Life Sciences 25 (1979), 853-864.

59. Kolakowska, T. et al.:
Correlation between plasma levels of prolactin and
chlorpromazine in psychiatric patients.
Psychol. Med. 5 (1975), 214-216.

60. Kolakowska, T. et al.:
Clinical significance of plasma drug and Prolactin
levels during acute Chlorpromazine treatment:
A replication study.
Brit. J. Psychiat. 135 (1979), 352-359.

61. Lambert, P.A. et al.:
Principales indications du Ben-péridol en pratique
psychiatrique.
Le Journal de Médecine de Lyon 12 (1965), 419.

62. Lanng Nielsen, J.
Plasma Prolactin during treatment with Nortriptyline.
Neuropsychobiology 6 (1980), 52-55.

63. Lindholm, H. et al.:
Effects of perphenazine enanthate injections on
prolactin levels in plasma from schizophrenic women
and men.
Psychopharmacology 57 (1978), 1-4.

64. Lützenkirchen, H.:
Behandlung chronischer Schmerzsyndrome.
Münch. Med. Wschr. 111(2) (1969), 103-109.

65. Mc Clelland, H. et al.:
Very high dose Fluphenazine Decanoate.
Arch. gen. Psychiat. 33 (1976), 1435-1439.

66. Mc Creadie, R. G. et al.:
High dosage Haloperidol in chronic schizophrenia.
Br. J. Psychiat. 131 (1977), 310-316.

67 Meltzer, H. Y. et al.:
Serum prolactin levels in unmedicated schizophrenic patients.
Arch. Gen. Psychiat. 31 (1974), 564-569.

68. Meltzer, H. Y. et al.:
The effect of neuroleptics on serum prolactin in schizophrenic patients.
Archives of General Psychiatry 33 (1976), 279-286.

69. Mendelsohn, R. M.:
Massive Chlorpromazine therapy: the nature of behavioral changes.
Psychiat. Quart. 33 (1959), 55-76.

70. Miletto, G. et al.:
Le benzpéridol dans les états d'agitation en neurologie, psychiatrie et gérontologie.
Ann. Med. psychol. 121 (1963), 228.

71. Monroy, M. et al.:
Bilan de l'utilisation prolongée du Benpéridol dans un service de psychiatrie.
Ann. Med. Psychol. 125, (1967), 562-672.

72. Oldham, A.J. et al.:
The management of exitment in a general hospital psychiatric ward by high dosage Haloperidol.
Acta. psychiatr. Scand. 47 (1971), 369-376.

73. Ollendorff, R.H.V.:
High dosage Chlorpromazine therapy in acute and chronic schizophrenia.
Am. J. Psychol. 116 (1960), 729-736.

74. Petrilowitsch, N.:
Die Schizophrenien in strukturpsychiatrischer Sicht
Psychiat. Clin. 2 (1969), 289.

75. Polvan, N. et al.:
High and very high dose Fluphenazine in the treatment of chronic psychosis.
Excerpta Medica 1968, Intern. Congr. Series 180, 495-497.

76. Prien, R.F. et al.:
High dose Chlorpromazine therapy in chronic schizophrenia.
Arch. gen. Psychiat. 18 (1968), 482-495.

77. Prien, R.F. et al.:
High dosage Trifluoperazine therapy in chronic schizophrenia.
Am. J. Psych. 126 (1969), 305-313.

78. Prien, R.F. et al.:
Indications for high dosage Chlorpromazine therapy in chronic schizophrenia.
Dis. nerv. Syst. 31 (1970), 739-745.

79. Putnik-Pfeffer, V. et al.:
Indications et incidents chez le traitement avec des neuroléptiques majeurs en doses massives.
IInd World Congress of Biological Psychiatry,Barcelona 1978.

80. Quitkin, F. et al.:
Very high dosage vs standard dosage Fluphenazine in schizophrenia.
Arch. gen. Psychiat. 32 (1975), 1276-1281.

81. Quitkin, F. et al.:
Treatment of acute schizophrenia with ultra high dose Fluphenazine. A failure at shortening time on a crisis intervention unit.
Compreh. psychiat. 16 (1975), 279-283.

82. Rifkin, A. et al.:
Very high dosage Fluphenazine for nonchronic treatment-refactory patients.
Arch. gen. Psychiat. 25 (1971), 398-403.

83. Rivera-Calimlim, L. et al.:
Clinical response and plasma levels: effect of dose, dosage schedules, and drug interactions on plasma chlorpromazine levels.
Am. J. Psychiat. 133 (1976), 646-652.

84 Rivera-Calimlim, L. et al.:
Coorelation between plasma concentrations of Chlorpromazine and clinical response.
Communications in Psychopharmacology 2 (1978), 215-222.

85. Rüther, E. et al.:
Clinical and biochemical Parameters during neuroleptic treatment.
Pharmakopsych. 9 (1976), 33-36.

86. Sachs, L.:
Angewandte Statistik
4. Aufl., Springer Verlag, Berlin 1974.

87. Sangiovanni, F. et al.:
Rapid control of psychotic exitement states with intramuscular Haloperidol.
Am. J. Psych. 130 (1973), 1156-1166.

88. Sar, M. and Meites, J.:
Changes in pituitary prolactin release and hypothalamic PIF content during the estrous cycles of rats.
Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) 125 (1967), 1018-1021.

89. Sedvall, G. et al.:
Selective effects of psychoactive drugs on levels of monoamine metabolites and prolactin in cerebrospinal fluid of psychiatric patients.
Proceedings of the 6th. International Congress of Pharmacology, Helsinki, Vol. 3 Forssan Kirjapaino Oy, Forssa (1975), 255-267.

90. Schiele, B.C. et al.:
Comparison of low and high dosage procedures in Chlorpromazine therapy.
Psychiat. Quart. 33 (1959), 252-259.

91. Schulte, W.; Tölle, R.:
Psychiatrie.
3. Aufl.; Springer Verlag, Berlin 1975.

92. Schwarz, H.:
Zur klinisch psychiatrischen Behandlung mit Benperidol.
Med. Welt 17 (1966), 2642-2643.

93. Shopsin, B.A. et al.:
High-dosage treatment with Haloperidol in a psychiatric outpatient population.
From: Haloperidol in present-day psychiatrie.
A. Symposium, New-York City, Nov. 3, 1973.

94. Simpson, G. M. and Angus, J. W. S.:
A rating scale for extrapyramidal side-effects.
Acta Psychiat. Scand., Supplement 212 (1970), 11-19.

95. Singh, M. M. and Smith, J. M.:
The effect of CPZ in psychiatric patients.
Psychopharmacologia 29 (1973), 21-23.

96. Siris, S. G. et al.:
Serum prolactin and antipsychotic responses to pimozide in schizophrenia.
Psychopharmacology Bulletin 14(1) (1978), 11-14.

97. Sterkmans, P. et al.:
Le benpéridol (R 4584) est-il le médicament spécifique des comportements hypersexuels?
Acta Neurol. Psychiat. Belg. 66 (1966), 1030.

98. Stucke, W.:
Klinische Erfahrungen mit einem neuen hochpotenten Neuroleptikum.
Therapiewoche 16 (1966), 585.

99. Sugano, H. et al.:
A new automatic device for conditioned reflex experiment.
Jap. J. Pharmacol., 17, (1967), 76-81.

100. Vallade et al.:
Premiers resultats de la pratique du 8089 C.B. en thérapeutique psychiatrique à propos de 45 observations.
Annales Medico-Psychologiques 121 (1963), 233.

101. Vereecken, M.:
Signification du Benpéridol dans le traitement des abbérations sexuelles en psychiatrie.
L'Encéphale 61(3) (1972), 265-274.

102. Webster, D. D.:
Critical analysis of disability in Parkinson's disease.
Mod. Treatment 5 (1968), 257-282.

103. Wiedemann, E. et al.:
Acute and chronic estrogen effects upon serum somatomedin activity, growth hormon, and prolactin in man.
J. Clin. Endocr. 42 (1976), 942-952.

104. Wijsenbeek, H. et al.:
Trifluoperazine: A coparison between regular and high doses.
Psychopharmacologia 36 (1974), 147-150.

105. Wode-Helgodt, B. et al.:
Effect of chlorpromazine treatment on prolactin levels in cerebrospinal fluid and plasma of psychotic patients.
Acta Psychiat. Scand. 56 (1977), 280-293.

106. Wode-Helgodt, B. et al.:
Clinical effects and drug concentrations in plasma and cerebrospinal fluid in psychotic patients treated with fixed doses of chlorpromazine.
Acta Psychiat. Scand. 58 (1978), 149-173.

107. Zick, W.H.:
Erfahrungen mit Benperidol in der klassischen Behandlung des psychotischen Syndroms.
Zschr. Allg. Med. 43 (1967), 1027-1031.

6. A N H A N G

I. Verzeichnis der Tabellen

Tabelle 1: Diagnosen der untersuchten Patienten..... 12

Tabelle 2 Bedeutung der verwendeten ICD-Diagnosen..... 12

Tabelle 3: Vorzeitig abgebrochene Behandlungen..... 13

Tabelle 4a: Gruppe I - Benperidol 3 mg..... 15

Tabelle 4b: Gruppe II - Benperidol 12 mg..... 15

Tabelle 5: Gegenüberstellung verschiedener Kriterien der beiden Dosisgruppen..... 16

Tabelle 6: Durchschnittliche Dosierung Biperiden pro Patient und Tag..... 34

Tabelle 7: Pulsmittelwerte in mm Hg..... 48

Tabelle 8: Blutdruckmittelwerte systolisch und diastolisch..... 49

Tabelle 9: Mittleres Körpergewicht in kg..... 49

Tabelle 10: EEG-Befunde..... 50

Tabelle 11: Mittlerer Prolaktinserumspiegel unvorbehandelter Patienten..... 52

Tabelle 12: Durchschnittliche Dosierung Benperidol pro Patient und Tag..... 55

Tabelle 13: Mittlerer Benperidolplasmaspiegel unvorbehandelter Patienten..... 56

Tabelle 14: Korrelationsversuche der untersuchten Parameter..... 58

II. Verzeichnis der Abbildungen

Abbildung 1: Gütefunktion eines statistischen Hypothesentests 23

Abbildung 2: Benperidol 3 mg, Syndrome, Zeitverlauf 25

Abbildung 3: Benperidol 12 mg, Syndrome, Zeitverlauf 26

Abbildung 4: Benperidol, paranoides Syndrom, Vergleich der Verläufe 27

Abbildung 5: Besserung psychotischer Syndrome Tag 0 bis Tag 20 - Vergleich der Dosierungen 28

Abbildung 6: Besserung psychotischer Syndrome Tag 0 bis Tag 10 - Vergleich der Dosierungen 29

Abbildung 7: Dyskinesie - Benperidol 3 mg und 12 mg Vergleich der Verläufe 35

Abbildung 8: Akathisie - Benperidol 3 mg und 12 mg Vergleich der Verläufe 36

Abbildung 9: Webster - Benperidol 3 mg und 12 mg Vergleich der Verläufe 38

Abbildung 10: Simpson - Benperidol 3 mg und 12 mg Vergleich der Verläufe 40

Abbildung 11: Tremor - Benperidol 3 mg und 12 mg Vergleich der Verläufe 41

Abbildung 12: Neurologischer Status - Benperidol 3mg und 12mg - Vergleich der Verläufe 43

Abbildung 13: Vegetative Begleitwirkungen - Benperidol 3mg und 12 mg - Vergleich der Verläufe 45

Abbildung 14: Gastrointestinale Begleitwirkungen - Benperidol 3 mg und 12 mg - Vergleich der Verläufe 46

Abbildung 15: Änderung des Prolaktinspiegels durch Benperidol 53

Abbildung 16: Benperidolplasmaspiegel bei 20-tägiger Behandlung mit Benperidol 57

III. Lebenslauf

Name	Regina Klenner	
Geburtsdatum	2. März 1947	
Geburtsort	Schwabmünchen	
Staatsangehörigkeit	deutsch	
Familienstand	ledig	
Eltern	Kornelia Klenner, geb. Reimann	
	Erwin Klenner	
Schulen	1953-1957	Volksschule Augsburg
	1957-1966	Maria-Theresia Gymnasium Augsburg
	7/1966	Abitur
Hochschulen	1969-1979	Universität München
	5/1973	Staatsexamen Pharmazie
	5/1979	Staatsexamen Humanmedizin
Berufstätigkeit	1966-1968	Apothekerpraktikum Augsburg
	1968-1969	PTA Augsburg
	9/1979	Urlaubsvertretung Dermatologie Univ. Klinik München
	11/79-1/81	Ass.Ärztin Städt. Kh. München Thalkirchnerstr. - Urologie